

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FELIPE BOCHNIA CERCI

COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CARCINOMA
BASOCELULAR ENCONTRADOS NA BIÓPSIA DO TUMOR COM OS
ENCONTRADOS NA CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

CURITIBA

2019

FELIPE BOCHNIA CERCI

COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CARCINOMA
BASOCELULAR ENCONTRADOS NA BIÓPSIA DO TUMOR COM OS
ENCONTRADOS NA CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Betina Werner

CURITIBA

2019

C412 Cerci, Felipe Bochnia

Comparação entre os subtipos histológicos do carcinoma basocelular encontrados na biópsia do tumor com os encontrados na cirurgia micrográfica de Mohs [recurso eletrônico] – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Betina Werner

1. Biopsia. 2. Carcinoma basocelular. 3. Cirurgia micrográfica de Mohs. 4. Patologia. I. Werner, Betina. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: QZ 365

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **FELIPE BOCHNIA CERCI** intitulada: **COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DO CARCINOMA BASOCELULAR ENCONTRADOS NA BIÓPSIA DO TUMOR COM OS ENCONTRADOS NA CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 05 de Abril de 2019.

Getina Werner
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

Anyana Marcela Doro Deonizio
Avaliador Externo (CHC-UFPR)

Bruno de Carvalho Fantini
Avaliador Externo (FMRPUSP)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vladimir e Iracema, por sempre me apoiarem e por terem conferido oportunidades de estudo para poder chegar até aqui. São exemplos de vida pessoal e profissional.

Aos meus irmãos, Bruno e Gustavo, pelo apoio incondicional e pela companhia.

À minha esposa, Viviane, pela compreensão, paciência e suporte; por tornar meus dias mais leves e especiais.

Ao Dr. Tri Nguyen, amigo e mentor na cirurgia micrográfica de Mohs, que me ensinou com tanta dedicação e paciência. Inspira-me com seu jeito constante de reflexão e aprendizado.

À Profa. Dra. Betina Werner, amiga e orientadora, por toda dedicação, estímulo e amizade.

Aos colegas e residentes do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pela ajuda sem a qual esse trabalho seria inimaginável.

À Profa. Solena Kusma, estatística responsável, por tantas contribuições.

Aos pacientes, pela participação na pesquisa e pela confiança em meu trabalho.

RESUMO

Introdução: O tratamento do carcinoma basocelular (CBC) depende do subtipo histológico. Por isso, é recomendada realização de biópsia antes do tratamento definitivo. Entretanto, como a biópsia é apenas uma amostra do tumor, nem sempre ela evidencia todos os subtipos histológicos presentes na neoplasia. Há poucos estudos que compararam os achados histológicos das biópsias com os achados da cirurgia micrográfica de Mohs (CMM). A CMM, ao avaliar a totalidade das margens periféricas além de amostrar grandes áreas tumorais, fornece uma quantidade mais representativa de tecido que a biópsia pré-operatória. **Objetivos:** (1) estabelecer a concordância entre o subtipo histológico de CBC da biópsia por *punch* e os achados na CMM e; (2) investigar a acurácia da biópsia por *punch* na detecção do subtipo histológico mais agressivo do CBC. **Métodos:** Análise retrospectiva de 79 CBCs submetidos à biópsia por *punch* e subsequente CMM. **Resultados:** A concordância entre os subtipos visualizados na biópsia e na CMM foi de 40.5%. A biópsia por *punch* conseguiu predizer o padrão de crescimento mais agressivo do CBC em 83% dos casos. Setenta e dois por cento de todos os tumores consistiam em mais de um subtipo histológico. **Discussão:** Assim como em estudos prévios, houve baixa concordância entre o subtipo de CBC da biópsia pré-operatória e dos achados da CMM. No entanto, a alteração de agressividade ocorreu em uma minoria destes. Ainda assim, subtipos agressivos não diagnosticados podem levar à escolha inadequada do tratamento para os CBCs, reduzindo a taxa de cura. **Conclusões:** Os dermatologistas devem estar cientes da limitação da biópsia pré-operatória no diagnóstico de subtipos agressivos de CBC.

Palavras-chave: Biópsia. Carcinoma basocelular. Cirurgia micrográfica de Mohs. Patologia.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of basal cell carcinoma (BCC) depends on histological subtype. Therefore, biopsy is recommended before definitive therapy. However, since the biopsy is only a sample of the tumor, it may not show all its histological subtypes. Only a few studies compared the histological findings of the preoperative with Mohs micrographic surgery (MMS). MMS evaluates all peripheral margins and central tumor areas (debulking), providing a more representative tissue amount than preoperative biopsy. **Objectives:** The main objectives of this study were (1) to establish agreement between the histological subtype of BCC on punch biopsy and MMS; (2) to investigate the accuracy of punch biopsy in the detection of the most aggressive histological subtype of BCC. **Methods:** Retrospective analysis of 79 BCCs submitted to punch biopsy and subsequent MMS. **Results:** The agreement between the subtypes visualized in the biopsy and MMS was 40.5%. Punch biopsy was able to predict the most aggressive growth pattern of BCC in 83% of cases. Seventy-two percent of all tumors consisted of more than one histological subtype. **Discussion:** Similarly to previous studies, there was a low concordance between BCC subtype of preoperative biopsy and MMS findings. However, the change in aggressiveness occurred in a minority of these. Nonetheless, undiagnosed aggressive subtypes may lead to inadequate treatment choice for BCCs, reducing the cure rate. **Conclusions:** Dermatologists should be aware of the limitation of preoperative biopsy in the diagnosis of aggressive BCC subtypes.

Keywords: Basal cell carcinomas. Biopsy. Mohs surgery. Pathology.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	–	COMPARAÇÃO ENTRE CMM E CCMA.....	14
FIGURA 2	–	CBC SUPERFICIAL.....	17
FIGURA 3	–	CBC NODULAR.....	18
FIGURA 4	–	CBC MICRONODULAR.....	18
FIGURA 5	–	CBC BASOCELULAR INFILTRATIVO.....	19
FIGURA 6	–	CBC ESCLERODERMIFORME.....	19
FIGURA 7	–	CBC METATÍPICO.....	19
FIGURA 8	–	CBC MISTO.....	21
FIGURA 9	–	BIÓPSIA <i>PUNCH</i>	23
FIGURA 10	–	ÁREA “H” DA FACE.....	26
FIGURA 11	–	MAPA DIGITAL DA CMM	32
FIGURA 12	–	ETAPAS DA CMM	38
FIGURA 13	–	CBC RECORRENTE	43
FIGURA 14	–	CBC MISTO COMPOSTO PELOS SUBTIPOS NODULAR E INFILTRATIVO.....	44
FIGURA 15	–	CBCs MISTOS NA CMM	46
FIGURA 16	–	FECHAMENTO PRIMÁRIO	50
FIGURA 17	–	RETALHO DE AVANÇO	51
FIGURA 18	–	ENXERTO DE PELE.....	51
FIGURA 19	–	FECHAMENTO COMBINADO.....	51
FIGURA 20	–	“UPSTAGING”	55
FIGURA 21	–	“UPSTAGING”	56
FIGURA 22	–	“DOWSTAGING”	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CBC	25
TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS	42

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – LOCALIZAÇÃO DOS CBCS POR ÁREA DE RISCO	42
GRÁFICO 2 – SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS NA BIÓPSIA PRÉ- OPERATÓRIA	44
GRÁFICO 3 – SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS NA CMM	45
GRÁFICO 4 – CONCORDÂNCIA DE SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS ENTRE BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA E CMM	47
GRÁFICO 5 – CONCORDÂNCIA DE AGRESSIVIDADE ENTRE BIÓPSIA PRÉ- OPERATÓRIA E CMM	48
GRÁFICO 6 – NÚMERO DE ESTÁGIOS BASEADOS NA AGRESSIVIDADE DO TUMOR OBSERVADO NA BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA E NA CMM.....	49
GRÁFICO 7 – MÉTODOS DE RECONSTRUÇÃO UTILIZADOS	50

LISTA DE SIGLAS

BCC	—	<i>Basal cell carcinoma</i>
CBC	—	Carcinoma basocelular
CMM	—	Cirurgia micrográfica de Mohs
CCMA	—	Cirurgia convencional com margens amplas
MMS	—	<i>Mohs micrographic surgery</i>
NCCN	—	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1	CARCINOMA BASOCELULAR	16
3.1.1	Epidemiologia	16
3.1.2	Fatores de risco	16
3.1.3	Aspectos clínicos	17
3.1.4	Aspectos histopatológicos	20
3.1.5	Diagnóstico	21
3.1.6	Tratamento	24
3.1.6.1	Modalidades cirúrgicas de tratamento	27
3.1.6.2	Modalidades não-cirúrgicas de tratamento	28
3.1.7	Impacto na qualidade de vida	30
3.1.8	Prognóstico e seguimento	30
3.2	CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS	31
3.2.1	História	32
3.2.2	Indicações	34
3.2.3	Técnica	35
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
4.1	CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
4.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5	ANÁLISE DE RESULTADOS	42
5.1	DADOS GERAIS	42
5.2	CARACTERÍSTICAS DO TUMOR	42
5.2.1	Subtipos histopatológicos	43
5.2.1.1	Avaliação histopatológica do <i>punch</i>	43
5.2.1.2	Avaliação histopatológica da CMM	45
5.2.1.3	Prevalência de CBCs mistos na avaliação histopatológica do <i>punch</i> e da CMM	46
5.2.2	Concordância de subtipos entre biópsia pré-operatória e CMM	47
5.2.3	Acurácia da biópsia em detectar agressividade histológica	47

5.2.4	Concordância da agressividade entre cirurgião de Mohs e dermatopatologista.....	48
5.2.5	Correlação do número de estágios de CMM X agressividade do tumor na biópsia pré-operatória e na CMM.....	48
5.2.6	Número de estágios e tamanho	49
5.2.7	Localização do tumor e mudança de agressividade.....	49
5.2.8	Tumor primário ou recorrente e aumento da agressividade	49
5.2.9	Reparo das feridas operatórias	50
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais prevalente no Brasil e no mundo, e acomete principalmente os caucasianos (GALLAGHER *et al.*, 1995). Sua incidência aumenta a uma taxa alarmante de 3 a 10% ao ano, o que faz com que seu manejo tenha que otimizado (ROEWART-HUBER *et al.*, 2007). Anualmente, estima-se que 2,5 milhões de novos casos sejam diagnosticados nos Estados Unidos (ROGERS *et al.*, 2015). No Brasil, a estimativa para 2018 (carcinoma baso e espinocelular juntos) foi cerca de de 165 mil novos casos (INCA, 2018). Apesar de raramente causar metástases, localmente o CBC pode ser destrutivo sendo importante fonte de morbidade para os pacientes, principalmente quando localizado na face (SAHL, 1995). Por isso, é importante que seja tratado adequadamente e que não seja menosprezado apesar do crescimento indolente. O tratamento do CBC baseia-se principalmente no subtipo histopatológico, na sua localização e no seu tamanho (BATH-HEXTALL *et al.*, 2007; MOSTERD *et al.*, 2009).

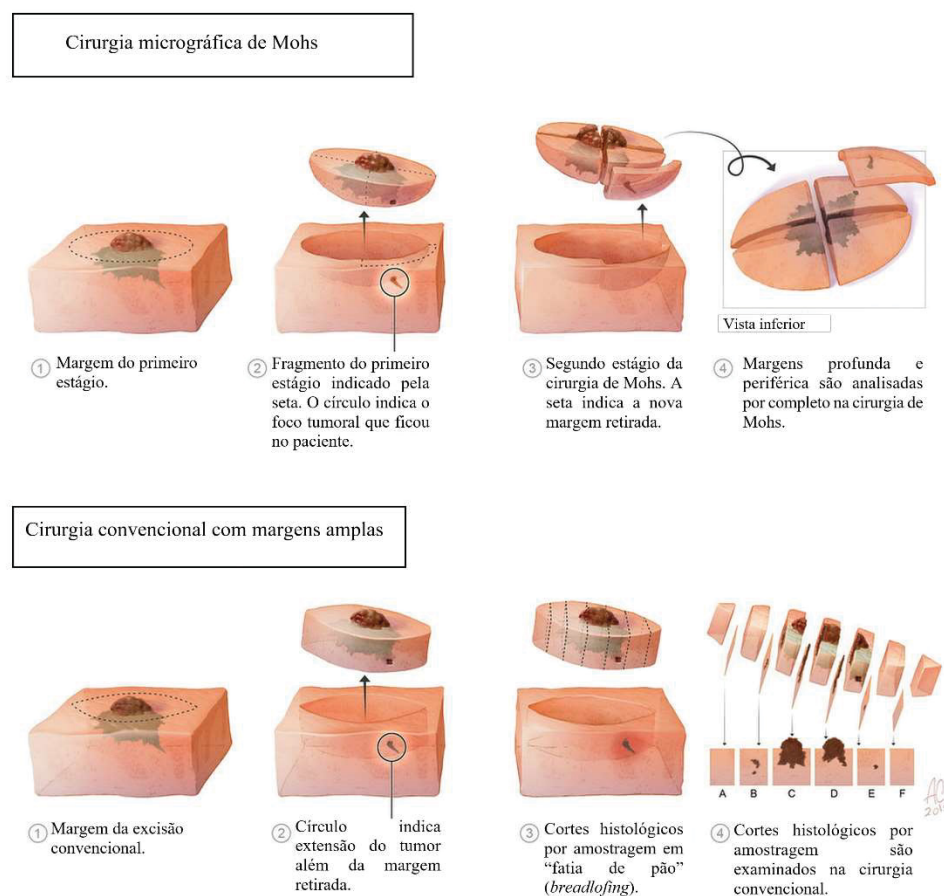
Os CBCs podem ser classificados histologicamente em seis subtipos: superficial, nodular, micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico (RIPPEY, 1998; CROWSON, 2006; SEXTON, JONES e MALONEY, 1990). A presença de mais do que um subtipo histológico na mesma lesão ocorre em até 74% dos casos e, nestes casos, são denominados mistos (HAWS *et al.*, 2012; ROOZEBOOM *et al.*, 2013). Em termos de agressividade, o CBC pode ser dividido em dois grupos. Os não agressivos, superficial e nodular, e os agressivos, micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e basoesquamoso (CROWSON, 2006). CBC's agressivos têm maior risco de recorrência, principalmente quando tratados de maneira inadequada. Para determinar o tratamento, podem ser agrupados da seguinte maneira: superficial, nodular e agressivo (MOSTERD *et al.*, 2009).

De maneira geral, o tratamento de primeira escolha para todo CBC é excisão cirúrgica (BATH-HEXTALL *et al.*, 2007; MOSTERD *et al.*, 2009). Entretanto, CBC superficial em áreas de baixo risco também pode ser tratado por modalidades não invasivas, como terapia fotodinâmica, imiquimode ou 5-fluorouracil, além de curetagem e eletrocauterização (WORK *et al.*, 2018). Para CBC nodular ou agressivos, a excisão cirúrgica é a modalidade de tratamento mais utilizada, com uma margem lateral de 4 a 6 mm, respectivamente (WORK *et al.*, 2018). CBCs localizados em áreas cosmeticamente sensíveis, principalmente na face, têm como primeira

indicação de tratamento a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) (WORK *et al.*, 2018; SMEETS, *et al.*, 2004). Tal técnica permite avaliar 100% das margens cirúrgicas no intra-operatório, o que permite poupar tecido sadio, além de fornecer taxa de cura mais elevada (FIGURA 1).

Para escolher a melhor opção terapêutica, é essencial confirmar o diagnóstico e determinar o subtipo histológico do CBC através da biópsia prévia (MOSTERD *et al.*, 2009; WORK *et al.*, 2018; TELFER, COLVER e MORTON, 2008). Entretanto, a biópsia pré-operatória representa apenas uma amostragem do tumor e pode não informar todas as suas características histológicas (SUKAL *et al.*, 2009; KIMYAI-ASADI, GOLDBERG e JIH, 2005). A não detecção de subtipos agressivos pode resultar em subtratamento e recorrência tumoral. No presente estudo, procurou-se saber em que proporção de pacientes a biópsia pré-operatória permitiu identificar o subtipo histológico mais agressivo de CBC.

FIGURA 1 – COMPARAÇÃO ENTRE CM E CIRURGIA CONVENCIONAL CO MMARGEAL COM MARGENS AMPLAS (CCMA)



© Dundee University School of Medicine, illustrated by Annie Campbell

FONTE: Dundee University Of Medicine, 2016 (Adaptado pelo Autor)

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

- 1) Avaliar a concordância do subtipo histológico dos CBCs nas biópsias pré-operatórias com os da CMM.
- 2) Averiguar, entre os casos discordantes, a prevalência de tumores não agressivos na biópsia pré-operatória que foram reclassificados como agressivos durante a CMM.
- 3) Correlacionar as variáveis localização, tamanho do tumor e recorrência com as discordâncias dos achados da biópsia e da CMM.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CARCINOMA BASOCELULAR

3.1.1 Epidemiologia

O CBC é a neoplasia maligna mais prevalente no Brasil e no mundo, e acomete principalmente os caucasianos (GALLAGHER *et al.*, 1995; INCA, 2018). Apesar de raramente causar metástases, localmente o tumor pode ser destrutivo sendo importante fonte de morbidade para os pacientes (SAHL, 1995). Anualmente, estima-se que 2,5 milhões de novos casos sejam diagnosticados nos Estados Unidos (ROGERS *et al.*, 2015). No Brasil, a estimativa para CBC e CEC (carcinoma espinocelular) em 2018 foi de 165 mil novos casos (INCA, 2018).

O CBC é mais prevalente em pacientes idosos, mas os jovens são cada vez mais acometidos provavelmente devido à exposição solar recreacional (BIRCH-JOHANSEN *et al.*, 2010; CHRISTENSON *et al.*, 2005; SCRIVENER, GROSSHANS e CRIBIER, 2002). A incidência é maior em homens do que em mulheres (2:1). No entanto, em pacientes <40 anos, as mulheres são mais afetadas do que os homens (SCRIVENER, GROSSHANS e CRIBIER, 2002; RAASCH, BUETTNER e GARBE, 2006; BETTI *et al.*, 2009). Atualmente, estima-se que um em cada 5-6 indivíduos desenvolverá um CBC durante a vida (FLOHIL *et al.*, 2011-a). Pessoas com histórico de CBC têm maior risco de desenvolver lesões subsequentes (KIISKI *et al.*, 2010; FLOHIL *et al.*, 2011-b; FLOHIL *et al.*, 2013).

3.1.2 Fatores de risco

A exposição à radiação ultravioleta é aceita como o principal fator etiológico do CBC (GALLAGHER *et al.*, 1995). O tempo, o padrão e a quantidade de exposição à radiação ultravioleta parecem todos importantes. O risco de desenvolver a doença é significativamente aumentado pela exposição recreativa ao sol durante a infância e adolescência (GALLAGHER *et al.*, 1995). Características físicas, incluindo pele clara, cabelos ruivos ou loiros e cor de olhos claros, são fatores de risco bem estabelecidos (LEAR *et al.*, 1997). Exposições à radiação ionizante (LICHTER *et al.*, 2000), arsênio (GUO, YU e HU, 2001), e uso oral de psoraleno com exposição à radiação ultravioleta

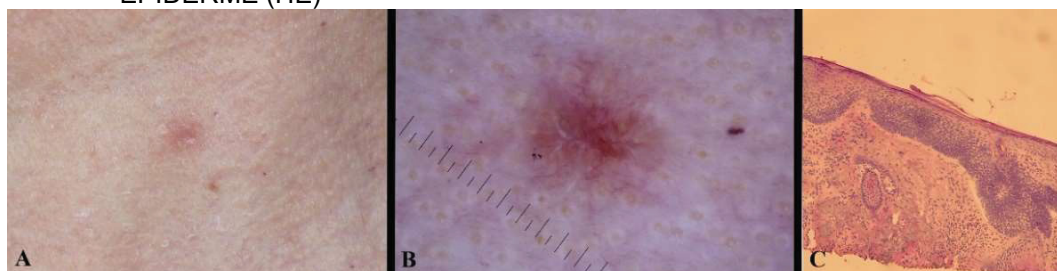
A (NIJSTEN e STERN, 2003) também foram relacionados ao desenvolvimento do CBC. A imunossupressão crônica é outro fator de risco conhecido para o CBC. Receptores de transplantes renais têm um risco 10 vezes maior do que a população geral (JEMEC e HOLM, 2003).

3.1.3 Aspectos clínicos

A maioria dos CBCs se desenvolve em áreas expostas ao sol, sendo que mais da metade destes surge na região da cabeça/pescoço, seguidos pelo tronco e pelas extremidades (ARITS *et al.*, 2011). Clinicamente, o CBC pode se manifestar de maneiras distintas, as quais geralmente se correlacionam com os subtipos histológicos. Mais de 20 subtipos histológicos foram descritos, porém a maioria sem implicações na prática clínica (WADE e ACKERMAN, 1978). Por esta razão, uma classificação simplificada e mais prática é utilizada pela maioria dos artigos e está disponível nas atuais diretrizes internacionais (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). Essa classificação distingue o CBC em não agressivo (subtipo superficial e nodular) e em agressivo (micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico) (MOSTERD *et al.*, 2009; CROWSON, 2006; SEXTON, JONES e MALONEY, 1990).

O CBC superficial surge predominantemente no tronco e manifesta-se como mancha eritematosa ou placa delgada que pode mimetizar ceratose actínica, carcinoma espinocelular *in situ* ou eczema (FIGURA 2A) (WORK *et al.*, 2018). Atrofia, hipopigmentação e pequenas exulcerações podem estar presentes. Afeta pacientes mais jovens com maior frequência do que outros subtipos, é mais comum no tronco e ocorre principalmente em mulheres (SCRIVENER, GROSSHANS e CRIBIER, 2002; RAASCH, BUETTNER e GARBE, 2006).

FIGURA 2 – CBC SUPERFICIAL. A. CLÍNICA. B. DERMATOSCOPIA EVIDENCIANDO TELANGIECTASIAS ARBORIFORMES FINAS. C. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO BLOCOS DE CÉLULAS BASALOIDES ADERIDAS À EPIDERME (HE)



FONTE: O autor (2018).

O CBC nodular é o mais frequente, e acomete predominantemente a região da cabeça e pescoço (BASTIAENS *et al.*, 1998). Clinicamente, manifesta-se como pápula ou nódulo translúcido (“perolado”) com telangiectasias (FIGURA 3A). Em lesões maiores, é comum ulceração e até destruição tecidual.

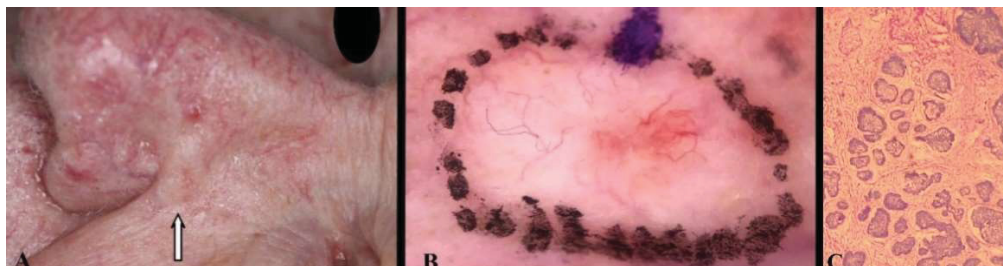
FIGURA 3 – CBC NODULAR. A. CLÍNICA. B. DERMATOSCOPIA EVIDENCIANDO TELANGIECTASIAS ARBORIFORMES. C. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO BLOCOS NODULARES DE CÉLULAS BASALOIDES (HE)



FONTE: O autor (2018).

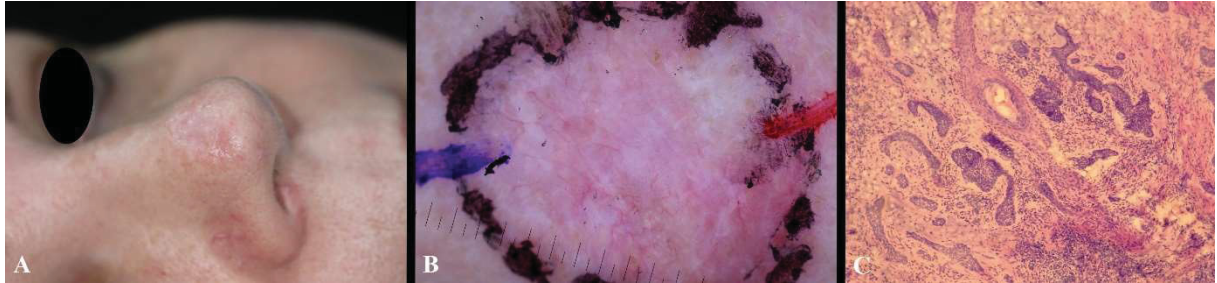
CBCs agressivos manifestam-se como máculas ou placas discretamente elevadas, levemente atróficas, esbranquiçadas ou eritematosas. Telangiectasias são menos proeminentes, e os bordos são frequentemente mal delimitados (FIGURA 4-6A). O tamanho real do tumor é frequentemente maior que as bordas visíveis ao exame físico, o que é conhecido como extensão subclínica. Afetam principalmente a face, podendo ser endurecidos com aparência de uma cicatriz (SCRIVENER, GROSSHANS e CRIBIER, 2002).

FIGURA 4 – CBC MICRONODULAR. A. CLÍNICA. B. DERMATOSCOPIA EVIDENCIANDO TELANGIECTASIAS ARBORIFORMES FINAS. C. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO PEQUENOS BLOCOS DE CÉLULAS BASALOIDES (HE)



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 5 – CBC INFILTRATIVO. A. CLÍNICA. B. DERMATOSCOPIA EVIDENCIANDO TELANGIECTASIAS ARBORIFORMES FINAS. C. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO BLOCOS IRREGULARES DE CÉLULAS BASALOIDES EM MEIO A ESTROMA DESMOPLÁSICO (HE)



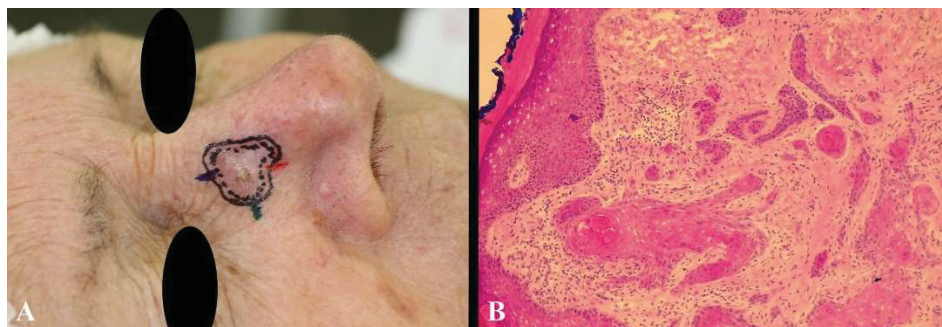
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 6 – CBC ESCLERODERMIFORME. A. CLÍNICA. B. DERMATOSCOPIA EVIDENCIANDO TELANGIECTASIAS ARBORIFORMES FINAS. C. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO FEIXES FINOS E IRREGULARES DE CÉLULAS BASALOIDES EM MEIO A ESTROMA FIBROSO (HE)



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 7 - CBC METATÍPICO. A. CLÍNICA. B. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO FEIXES IRREGULARES DE CÉLULAS BASALOIDES, ALGUNS COM DIFERENCIAÇÃO ESCAMOSA (HE)



FONTE: O autor (2018).

3.1.4 Aspectos histopatológicos

O CBC superficial caracteriza-se por ninhos de células basaloides aderidos à epiderme e confinados à derme papilar (FIGURA 2B). Os ninhos tumorais podem ser circundados por estroma fibroso com infiltrado linfocitário e aumento de vasos sanguíneos com paredes finas (RIPPEY, 1998; CROWSON, 2006).

O CBC nodular é composto de ninhos redondos / ovais de células basaloides na derme, muitas vezes aderidos à epiderme (FIGURA 3B). Esses ninhos diferem em forma e tamanho, mas geralmente são grandes. As células periféricas arranjam-se em paliçada e a retração artificial entre os ninhos de tumor e o estroma circundante está frequentemente presente (RIPPEY, 1998; CROWSON, 2006).

Os CBCs agressivos consistem dos subtipos micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico. O micronodular se assemelha ao nodular, mas os ninhos tumorais são menores, a paliçada periférica geralmente está ausente e costumam ser mais profundos e assimétricos (FIGURA 4B) (HENDRIX e PARLETTE, 1996). O CBC infiltrativo apresenta grupamentos de células basaloides alongados e estreitos que se infiltram entre os feixes de colágeno e o estroma desmoplásico. No centro, frequentemente tem grupamentos maiores; paliçada é rara (FIGURA 5B). O esclerodermiforme é composto em sua totalidade por grupos celulares pequenos com ilhas irregulares e cordões de células infiltrando-se em um estroma fibroso eosinofílico denso e esclerótico (FIGURA 6B) (RIPPEY, 1998). O metatípico é composto por células basaloides e tem áreas de diferenciação escamosa (FIGURA 7B) (RIPPEY, 1998; CROWSON, 2006). Os subtipos agressivos são mais destrutivos devido à tendência a se infiltrar mais profundamente e a crescer com extensões subclínicas.

Quando mais do que um subtipo está presente na mesma lesão, o CBC é denominado de misto (FIGURA 8). Clínica e histologicamente, via de regra, manifestar-se-á de acordo com os subtipos que o compõe. Subtipos mistos estão presentes em 18% a 74,1% dos CBCs (HAWS *et al.*, 2012; ROOZEBOOM *et al.*, 2013; WOLBERINK *et al.*, 2013).

FIGURA 8 – CBC MISTO (ESCLERODERMIFORME E NODULAR). A. CLÍNICA. B. DERMATOSCOPIA EVIDENCIANDO TELANGIECTASIAS ARBORIFORMES FINAS A ÁREA DE EROSÃO. C. HISTOPATOLOGIA DURANTE CMM MOSTRANDO BLOCOS NODULARES DE CÉLULAS BASALOIDES ADJACENTES A FEIXES IRREGULARES EM MEIO A ESTROMA FIBROSO (HE)



FONTE: O autor (2018).

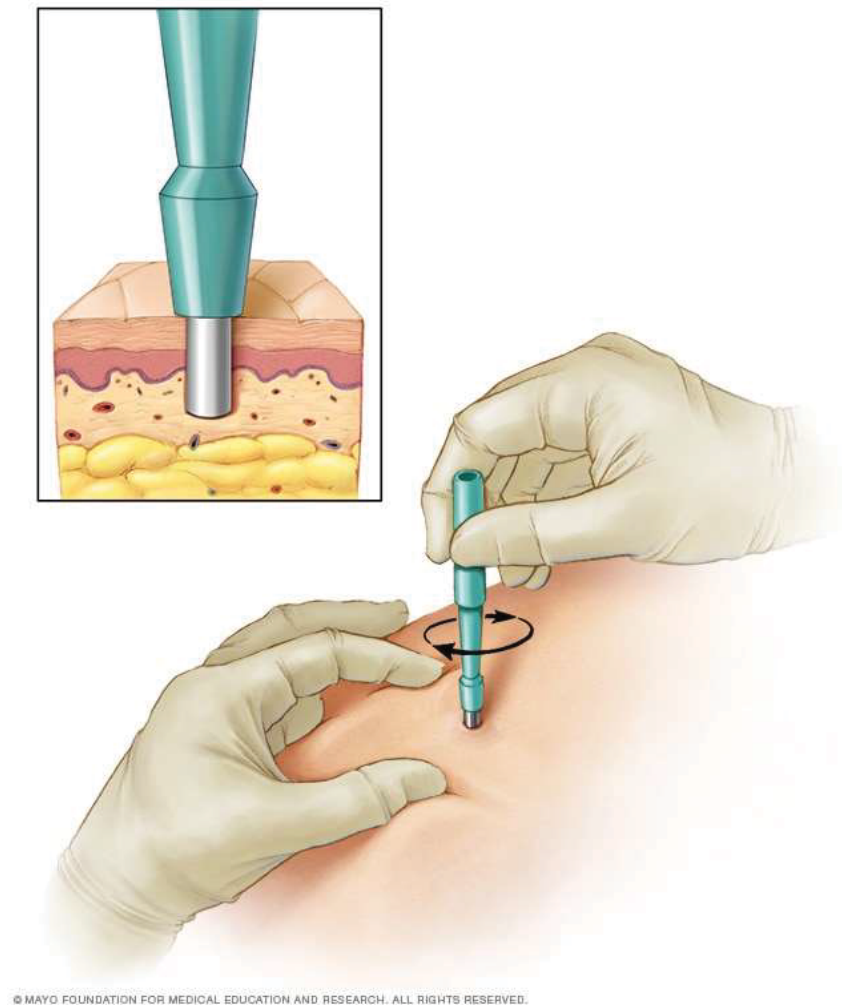
3.1.5 Diagnóstico

A dermatoscopia consiste em método não invasivo que permite a avaliação *in vivo* de cores e microestruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica e da derme papilar, não visíveis a olho nu. Apesar de os dermatologistas terem boa acurácia no diagnóstico dos CBCs (EK *et al.*, 2005; ERMERTCAN *et al.*, 2011; HEAL *et al.*, 2008), a dermatoscopia melhora a acurácia, ajuda a diferenciá-los de outras neoplasias e doenças inflamatórias e permite uma melhor diferenciação entre os subtipos histopatológicos antes da biópsia (LALLAS *et al.*, 2014; PAN *et al.*, 2008; MENZIES *et al.*, 2000; ALTAMURA *et al.*, 2010). A acurácia diagnóstica da dermatoscopia pode chegar a 99% (LALLAS *et al.*, 2014; PAN *et al.*, 2008; MENZIES *et al.*, 2000; LALLAS *et al.*, 2013; ZALAUDEK *et al.*, 2006).

O CBC superficial tipicamente apresenta telangiectasias superficiais finas e curtas, podendo ter pequenas erosões (FIGURA 2C). O CBC nodular caracteriza-se principalmente pela presença de telangiectasias arboriformes proeminentes (FIGURA 3C). O CBC micronodular (FIGURA 4C), infiltrativo (FIGURA 5C) e esclerodermiforme (FIGURA 6C) apresentam telangiectasias arboriformes também, além de áreas amorfas brancas brilhantes (LALLAS *et al.*, 2014). CBCs pigmentados, que geralmente são superficiais ou nodulares podem apresentar as seguintes estruturas: estruturas em folha, ninhos ovóides azul-acinzentados, estruturas em raio de roda e glóbulos concêntricos.

Apesar de a dermatoscopia ter alta acurácia diagnóstica, as diretrizes internacionais recomendam uma biópsia para todos os casos suspeitos de CBC, a fim de confirmar o diagnóstico e identificar o subtipo histopatológico (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). Há diferentes maneiras de realizar a biópsia de pele incluindo *punch* (FIGURA 9), *shaving*-saucerização, biópsia incisional ou excisional (PICKETT, 2011). Na prática, biópsias *punch* de 3 ou 4 mm são mais comumente usadas no Brasil. Sempre que possível, a biópsia deve ser realizada na área de aparência clínica mais agressiva para tentar identificar o subtipo histopatológico mais agressivo uma vez que mais de um pode estar presente no mesmo tumor (CBC misto) (HAWS *et al.*, 2012; WOLBERINK *et al.*, 2013; MOSTERD *et al.*, 2011). Além disso, a maioria dos CBCs mistos contém um subtipo agressivo (KAMYAB-HESARI *et al.*, 2014), o qual influenciará na escolha do tratamento. Em determinados casos, especialmente após o advento da dermatoscopia, que reforça o diagnóstico clínico, o CBC pode ser tratado sem realizar biópsia. Esses CBCs são frequentemente suspeitos de serem superficiais e localizados no tronco. Um motivo para ocasionalmente omitir a biópsia antes do tratamento pode ser a alta confiança do dermatologista no diagnóstico clínico do subtipo de CBC. Além disso, o desconforto para o paciente e o tempo e custos associados.

FIGURA 9 - BIÓPSIA PUNCH



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

FONTE: Mayo Clinic, 2013.

Uma variedade de novas abordagens não invasivas está sendo aplicada ao diagnóstico do CBC, entre elas a microscopia confocal e a tomografia de coerência ótica. A microscopia confocal permite que tecidos não processados sejam opticamente seccionados e visualizados com resolução e contraste suficientes para permitir o exame *in vivo* de lesões cutâneas em nível celular, com imagens próximas da histologia de cortes transversais (NWANESHIUDU *et al.*, 2012; RAJADHYAKSHA *et al.*, 1995). A associação com a dermatoscopia pode auxiliar na identificação de subtipos de CBC sem realizar a biópsia (LONGO *et al.*, 2014). As atuais limitações incluem profundidade de captação da imagem e curva de aprendizado na interpretação das imagens.

A tomografia óptica de coerência permite a avaliação diagnóstica não invasiva em tempo real da pele usando luz infravermelha projetada na pele para produzir uma imagem baseada na soma de refrações de luz de várias estruturas da pele com diferentes propriedades ópticas (CHENG e GUITERA, 2015). Em um estudo de coorte, a tomografia óptica de coerência teve sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CBC superficial de 87% e 80%, respectivamente (CHENG *et al.*, 2016). A técnica teve maior precisão quando combinada com a dermatoscopia (CHENG e GUITERA, 2015; ULRICH *et al.*, 2015).

3.1.6 Tratamento

Há diversas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do CBC. As indicações variam, principalmente, de acordo com a classificação do tumor como de baixo ou alto risco de recorrência baseada nas diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). A estratificação do risco depende de fatores clínicos e histológicos que podem afetar o risco de recidiva do tumor, incluindo localização, tamanho, bordos, tumor primário versus recorrente e aspectos do paciente (TABELA 1). Para tumores de baixo risco, a cirurgia convencional com margens amplas (CCMA) e a eletrodissecção e curetagem são duas opções de tratamento apropriadas. Entretanto, para os CBCs de alto risco, a primeira indicação é a CMM devido às menores taxas de recorrência (ROWE, CARROLL e DAY, 1989-a; ROWE, CARROLL e DAY, 1989-b; VAN LOO *et al.*, 2014). Opções adicionais de tratamento, principalmente para tumores de baixo risco, incluem terapias tópicas, quimioterapias intralesionais, criocirurgia, terapia fotodinâmica e radioterapia (WANG *et al.*, 2001; WANG *et al.*, 2015; REYMANN, 1979; MOHS, JONES e BLOOM, 1978; MALLON e DAWBER, 1996; LANOUE e GOLDENBERG, 2016; KUFLIK, 2004; KLOSTERMANN, 1970; HAR-SHAI *et al.*, 2016; HALL *et al.*, 1986; GOOD, MILLER e HIGH, 2011; GEISSE *et al.*, 2002; BASSET-SEGUIN *et al.*, 2008; AVRIL *et al.*, 1997).

TABELA 1 – FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CBC

<u>História e exame físico</u>	Baixo risco	Alto risco
Tamanho/local*	Área B < 20 mm Área M < 10 mm	Área B > 20 mm Área M > 10 mm Área A
Bordos	Bem delimitados	Mal delimitados
Primário x recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	Não	Sim
Radioterapia prévia no local	Não	Sim
<u>Patologia</u>		
Subtipo	Superficial ou nodular	Agressivo**
Invasão perineural	Não	Sim

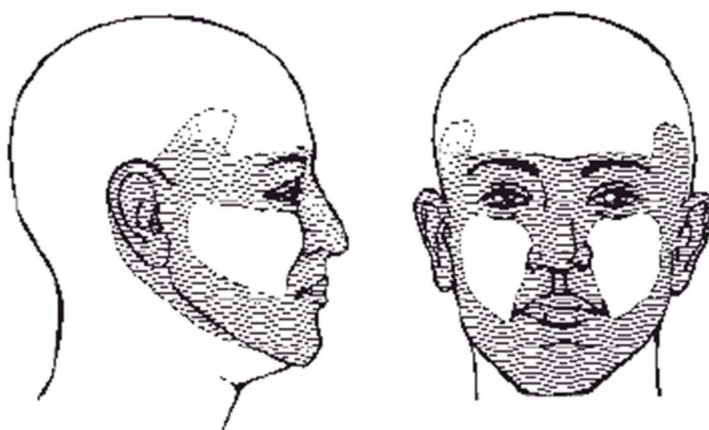
*Área B: áreas de baixo risco. M: médio risco. A: alto risco.

**Subtipos agressivos: micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme ou metatípico.

FONTE: Adaptado de Bichakjian *et al.* (2016)

A localização anatômica é um fator bem estabelecido para recorrência de CBC (BICHAKJIAN *et al.*, 2016; SILVERMAN *et al.*, 1991; SILVERMAN *et al.*, 1992; RIGEL, ROBINS e FRIEDMAN, 1981; DUBIN e KOPF, 1983; BOGELUND, PHILIPSEN e GNIADECKI, 2007). As diretrizes do NCCN dividem o corpo em três áreas para a estratificação de risco: alto, médio e baixo (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). A área de alto risco corresponde a área de “máscara” da face” (face central, pálpebras, sobrancelhas, periorbital, nariz, lábio cutâneo e vermelhão), mento, mandíbula, pré-auricular e retro-auricular, têmpora e orelha, genitália, mãos e pés (FIGURA 10). A área M inclui as bochechas, fronte, couro cabeludo, cervical e pré-tibial. A área L corresponde a tronco e membros (exceto mãos, pés, pré-tibial e tornozelos).

FIGURA 10 - ÁREA “H” DA FACE



FONTE: About Cancer (Disponível em http://www.aboutcancer.com/skin_nccn_area_H.gif.)

Além da localização, tamanho da lesão e bordos mal delimitados são fatores de risco independentes para recorrência (BICHAKJIAN *et al.*, 2016; SILVERMAN *et al.*, 1991; SILVERMAN *et al.*, 1992; RIGEL, ROBINS e FRIEDMAN, 1981; DUBIN e KOPF, 1983; BOGELUND, PHILIPSEN e GNIADECKI, 2007; CODAZZI *et al.*, 2014).

Outro fator importante é se o tumor é primário ou não. Todos os tumores recorrentes, independentemente da modalidade de tratamento prévio, são considerados de alto risco (BICHAKJIAN *et al.*, 2016).

CBCs em pacientes transplantados de órgãos sólidos são considerados de alto risco devido à imunossupressão crônica (KANITAKIS *et al.*, 2003; LOTT *et al.*, 2010). Por último, tumores que surgem em áreas de radioterapia prévia também são considerados de alto risco devido ao aumento do risco de desenvolvimento de CBC na região (BICHAKJIAN *et al.*, 2016).

Subtipos histopatológicos agressivos como micronodular, infiltrativo ou esclerodermiforme aumentam o risco de recorrência, assim como a presença de invasão perineural (BICHAKJIAN *et al.*, 2016; LEIBOVITCH *et al.*, 2005-a; DIXON, LEE e MCGREGOR, 1989; CIGNA *et al.*, 2011; BARTOS *et al.*, 2011). Importante ressaltar que a classificação baseada no subtipo histológico pode ser “subestimada” devido à avaliação histológica parcial de uma biópsia. O CBC esclerodermiforme, por exemplo, demonstrou extensão subclínica de 7 mm (SALASCHE e AMONETTE, 1981).

A infiltração perineural é rara, e sua frequência varia de 0,18% a 10% dos casos de CBC (RATNER *et al.*, 2000; NIAZI e LAMBERTY, 1993; DUNN, MORGAN e BEER, 2009). Tumores com invasão perineural necessitam de mais estágios na CMM para remoção completa, e são mais propensos à recorrência (LEIBOVITCH *et al.*, 2005-b). Em casos extremos, a invasão perineural pode se iniciar na área central da face e se disseminar até a base do crânio (PADHYA *et al.*, 2007). Se invasão perineural for suspeitada, recomenda-se solicitar uma ressonância nuclear magnética com contraste para tentar avaliar a extensão da disseminação (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). A presença de sintomas como dor, parestesia ou fraqueza facial deve fazer levantar a suspeita de invasão perineural, apesar de a maioria ser assintomática (DUNN, MORGAN e BEER, 2009). A invasão perineural é mais frequente em CBCs >2 cm, subtipos histopatológicos agressivos, e em locais como lábio, ouvido, fronte, couro cabeludo e região temporal (LEIBOVITCH *et al.*, 2005-b). A radioterapia pode ser considerada uma terapia adjunta na presença de invasão perineural.

3.1.6.1 Modalidades cirúrgicas de tratamento

A CCMA é o tratamento de escolha para os CBCs de baixo risco (THISSEN, NEUMANN e SCHOUTEN, 1999; BATH-HEXTALL *et al.*, 2004). Para CBCs pequenos (< 2 cm), margens cirúrgicas de 3 a 4 mm são geralmente suficientes para remoção completa (GULLETH *et al.*, 2010; WOLF e ZITELLI, 1987). As diretrizes do NCCN recomendam margens clínicas de 4 mm na CCMA para tumores de baixo risco (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). As taxas de recorrência após CCMA para tumores de baixo risco são baixas, de 0,7% a 5% em 5 anos (ROWE, CARROLL e DAY, 1989-a; SILVERMAN *et al.*, 1992; THISSEN, NEUMANN e SCHOUTEN, 1999; GULLETH *et al.*, 2010; KUIJPERS *et al.*, 2007; RHODES *et al.*, 2007). Entretanto, para tumores de alto risco as taxas de recorrência são inaceitáveis. A reconstrução após CCMA deve, idealmente, ser realizada com fechamento primário ou cicatrização por segunda intenção; uma vez que o rearranjo tecidual (com retalhos, por exemplo) altera a anatomia local, podendo dificultar nova cirurgia caso haja recorrência (BICHAKJIAN *et al.*, 2016).

A eletrodissecção e curetagem é um tratamento rápido, econômico e conveniente (BICHAKJIAN *et al.*, 2016; BARLOW *et al.*, 2006). A principal

desvantagem é a falta de avaliação da margem histopatológica. A técnica não é recomendada em áreas pilosas, já que o tumor pode se estender no folículo piloso (WORK *et al.*, 2018). Outra particularidade é que, se durante o procedimento a camada subcutânea for alcançada, deve-se converter o procedimento para CCMA para garantir a erradicação do tumor. As taxas de cura de cinco anos da eletrodissecção e curetagem, para tumores de baixo risco, variam de 91% a 97% (ROWE, CARROLL e DAY, 1989-a; BARLOW *et al.*, 2006). Outros estudos relataram maior recorrência (19-27%), provavelmente devido à inclusão de tumores de alto risco na amostra (THISSEN, NEUMANN e SCHOUTEN, 1999; RODRIGUEZ-VIGIL, VASQUEZ-LOPEZ e PEREZ-OLIVA, 2007; BLIXT, NELSEN e STRATMAN, 2013; JULIAN, BOWERS e PRITCHARD, 2009).

A destruição do tumor usando criocirurgia agressiva é uma opção de tratamento alternativo. Estudos prospectivos encontraram grande variabilidade nas taxas de recidiva (1-39%), provavelmente devido à falta de uniformidade na seleção de pacientes e tumores, tempo de seguimento e técnica utilizada (WANG *et al.*, 2001; MALLON e DAWBER, 1996; KUFLIK, 2004; HALL *et al.*, 1986; BASSET-SEGUIN *et al.*, 2008). A criocirurgia resulta em desfechos cosméticos inferiores em comparação com a cirurgia (THISSEN *et al.*, 2000). A criocirurgia não é recomendada para grandes tumores, subtipos histológicos agressivos, recorrentes, tumores fixados ao osso ou com invasão profunda. Além disso, é contraindicada em áreas pilosas devido à alopecia resultante, e na parte inferior das pernas devido ao risco de ulceração e má cicatrização local (KUIJPERS *et al.*, 2007).

3.1.6.2 Modalidades não-cirúrgicas de tratamento

O creme tópico 5-fluorouracil (5-FU) 5% e o creme de imiquimode 5% são tratamentos aprovados para o CBC superficial primário localizado em áreas de baixo risco e <2 cm (ROOZEBOOM *et al.*, 2012; MICALI *et al.*, 2014; SCHULZE *et al.*, 2005; GEISSE *et al.*, 2004). Um dos primeiros estudos clínicos randomizados (ECR) do imiquimode demonstrou 100% de resposta clínica e histopatológica após 6 semanas de tratamento com a posologia de duas vezes ao dia por 12 semanas (GEISSE *et al.*, 2002). Limitações importantes deste estudo incluem o número de pacientes alocados nesse grupo (n = 10), o seguimento extremamente curto (seis

semanas) e o exame histopatológico por amostragem realizado para averiguar a eficácia do tratamento. Prova concreta dessas limitações são estudos com seguimento mais longo (5 anos), os quais revelaram eficácia de 77,9% e 80,4% para o mesmo subtipo de CBC (superficial), enfatizando a necessidade de estudos de longo prazo para avaliar recorrência (QUIRK *et al.*, 2010; GOLLNICK *et al.*, 2008). Um ECR comparando imiquimode com CCMA evidenciou taxa de resposta clínica de 82,5% e 97,7%, respectivamente, após seguimento de 5 anos (WILLIAMS *et al.*, 2017). Os desfechos cosméticos foram significativamente melhores para o imiquimode (BATH-HEXTALL *et al.*, 2014).

O 5-FU tópico é opção normalmente reservada para CBCs superficiais com os mesmos critérios mencionados para imiquimode (61, 62, 66). A taxa de resposta do 5-FU para tais casos foi de 70% em 5 anos, em comparação com 80,5% do imiquimode (110). Outros tratamentos tópicos para CBC foram descritos incluindo mebutato de ingenol e retinoides, mas sem evidência de resposta a longo prazo (PUNJABI *et al.*, 2008; CUEVAS e ARRAZOLA, 2005; PERIS *et al.*, 2005; DUVIC *et al.*, 2003; PERIS, FARGNOLI e CHIMENTI, 1999; SILLER *et al.*, 2010).

A terapia intralesional consiste na injeção direta da medicação no tumor. Várias quimioterapias intralesionais foram avaliadas para o tratamento de CBC (interferon, interleucina 2 e 5-FU) com eficácias variadas, e não constituem primeira opção de tratamento (GOOD, MILLER e HIGH, 2011).

A terapia fotodinâmica é outra opção de tratamento para CBC superficial de baixo risco. Caracteriza-se pela indução da citotoxicidade das células proliferativas através de uma fonte de luz, associada à aplicação do ácido aminolevulínico (TARSTEDT *et al.*, 2016). A taxa de resposta da terapia fotodinâmica para foi de 62.7% em 5 anos, para CBCs superficiais de baixo risco (JANSEN *et al.*, 2018).

A radioterapia é opção para pacientes não candidatos à cirurgia, geralmente sendo reservada para pacientes >60 anos devido a possíveis sequelas de longo prazo como indução de malignidades secundárias subsequentes dentro do campo de tratamento (WORK *et al.*, 2018). Além disso, tem o inconveniente do alto custo.

Pacientes com CBC metastático ou localmente avançados, para os quais a cirurgia não é uma opção terapêutica, podem ser tratados com inibidores da via Hedgehog. Atualmente, as limitações incluem os efeitos colaterais intensos

(espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, fadiga, náusea, diarreia e diminuição do apetite) e custo muito elevado (SEKULIC *et al.*, 2012).

3.1.7 Impacto na qualidade de vida

Pacientes com CBC têm preocupações relacionadas a cicatrizes e deformidades decorrentes do tratamento, ansiedade e medo de outros tumores malignos no futuro (RHEE *et al.*, 2005; BURDON-JONES, THOMAS e BAKER, 2010; LEE *et al.*, 2013). Embora historicamente a eficácia dos tratamentos tenha focado em minimizar as taxas de recorrência e complicações, os resultados relatados pelos pacientes são cada vez mais importantes permitindo que sua perspectiva seja integrada aos cuidados (LEE *et al.*, 2013). reflexo disso são os números crescentes de estudos que avaliam a qualidade de vida após tratamento do câncer de pele (ASGARI *et al.*, 2009; ESSERS *et al.*, 2006; RHEE *et al.*, 2003).

3.1.8 Prognóstico e seguimento

O prognóstico da maioria dos pacientes com CBC é excelente, pois esses tumores crescem lentamente e raramente metastatizam. No entanto, o CBC pode causar uma morbidade significativa devido à destruição tecidual local e à desfiguração estética pela invasão tumoral da pele, nervos, músculos e ossos (TILLMAN, PAREKH e GRIMWOOD, 2019).

Pacientes com histórico de CBC têm um risco cumulativo de 44% em 3 anos e aumento de 10 vezes na incidência de CBC em comparação com a população geral (MARCIL e STERN, 2000). Um segundo CBC é mais provável durante o período de seguimento de curto prazo após o diagnóstico (KIISKI *et al.*, 2010). Além disso, pacientes com CBC têm risco aumentado para desenvolvimento de outros tumores cutâneos, incluindo melanoma, tornando a vigilância a longo prazo prudente (KIISKI *et al.*, 2010; FLOHIL *et al.*, 2013).

As diretrizes do NCCN recomendam um exame de pele de corpo inteiro a cada 6 a 12 meses nos primeiros 5 anos após o diagnóstico de CBC, e pelo menos anualmente por toda a vida (BICHAKJIAN *et al.*, 2016).

3.2 CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

A CMM é um método de excisão de câncer cutâneo que consiste na avaliação microscópica de 100% das margens periféricas do tumor e oferece taxas de cura superiores às de outras opções de tratamento. É uma técnica meticulosa realizada por um dermatologista especializado em cirurgia e patologia cutânea, na qual cortes histológicos horizontais das margens cirúrgicas do tumor excisado são preparados para o exame microscópico. Extensões malignas residuais nas margens são mapeadas e excisadas seletivamente até que todo o tumor seja removido. Esta remoção seletiva de tecido acometido permite a preservação de tecido saudável e, na maioria dos casos, feridas cirúrgicas menores. Os defeitos podem ser reparados imediatamente, cicatrizar por segunda intenção ou serem submetidos à reconstrução tardia. A CMM é geralmente realizada em ambiente ambulatorial utilizando anestesia local, já que pode durar várias horas (TOLKACHJOV *et al.*, 2017).

A CMM baseia-se na observação de que os tumores malignos cutâneos crescem através da extensão direta sem áreas de escape. As células tumorais podem ser encontradas a uma distância significativa da neoplasia clinicamente visível e palpável, porém ainda estão em continuidade com o tumor devido à sua disseminação microscópica. Dessa forma, o tumor pode ser rastreado, extraíndo-o camada por camada e examinando toda a margem de cada camada sob o microscópio. A totalidade das margens laterais e profundas são visualizadas em um mesmo plano na lâmina histopatológica. Para cada estágio realizado, um mapa é feito permitindo localizar com precisão o tumor residual e seletivamente ressecá-lo na próxima camada (FIGURA 11) (TOLKACHJOV *et al.*, 2017).

FIGURA 11 - MAPA DIGITAL DA CMM. AS CORES REPRESENTADAS NO MAPA CORRESPONDEM ÀS CORES QUE O ESPÉCIME É CORADO, PERMITINDO CORRELAÇÃO COM OS ACHADOS DA HISTOPATOLOGIA



FONTE: O autor (2018).

A CMM foi conceituada para abordar a inadequação dos meios convencionais de excisão cirúrgica com margens pré-determinadas, em que menos de 1% das margens do tumor são examinadas (KIMYAI-ASADI, GOLDBERG e JIH, 2005). Isso ocorre porque o exame é realizado em amostras provenientes de cortes verticais da peça cirúrgica, realizados a cada 2 a 4 mm, conhecido como “*breadloving*” (FIGURA 1). Isso faz com que áreas marginais entre os cortes não sejam visualizadas microscopicamente. Outros métodos, como o método do quadrante também pode não identificar tumor residual entre as áreas amostradas. Por essas razões, na CCMA, é retirada uma “margem de segurança” ao redor do tumor, para reduzir a chance de que algum foco tumoral fique no paciente. A falha em detectar focos de tumor microscópicos subclínicos é frequentemente responsável pela recorrência do tumor apesar das margens “livres” no relatório de patologia da CCMA.

3.2.1 História

A CMM foi desenvolvida pelo Dr. Frederic E. Mohs, cujo trabalho pioneiro foi realizado na Universidade de Wisconsin-Madison na década de 1930 e publicado pela primeira vez em 1941 (MOHS, 1959). O Dr. Mohs descreveu sua técnica como

quimiocirurgia. Em seus experimentos iniciais, ele observou que a injeção intralesional de solução de cloreto de zinco a 20% produzia necrose tumoral com preservação da histopatologia. Sua técnica original envolvia a aplicação de uma pasta de cloreto de zinco no tecido tumoral 24 horas antes da remoção cirúrgica do tumor. A pasta fixava e isolava essencialmente o tumor *in vivo*. Subsequentemente, o tumor era extirpado, seccionado em múltiplas peças e marcado com corantes coloridos para orientação. Um mapa preciso e detalhado do tumor excisado era criado, incluindo orientação relativa ao tecido remanescente e pontos anatômicos. Em seguida, o espécime era achatado com pressão física para que os cortes histológicos englobassem todas as margens laterais e profundas. Cortes de tecido em série eram realizados num micrótomo, dispostas em lâminas de vidro e depois coradas. A localização precisa de qualquer tumor residual visto no exame histopatológico era anotada no mapa. Nos casos com tumor residual nas margens, a pasta de cloreto de zinco era reaplicada nas margens acometidas por mais 24 horas. Realizava-se, então, nova ressecção, processamento e análise adicional do tecido até se obter a remoção completa do tumor.

Com a técnica de fixação no tecido, o cloreto de zinco causava necrose tecidual, tornando as feridas inviáveis para reconstrução cirúrgica. A partir dessa limitação, surgiu a segunda grande inovação do Dr. Mohs, uma análise objetiva da cicatrização por segunda intenção. Até aquele momento, o dogma cirúrgico sustentava que as feridas que cicatrizavam por segunda intenção (sem fechamento) produziam resultados estéticos inferiores em comparação com as reconstruídas pelo cirurgião. O resultado cosmético aceitável e, por vezes, superior, associado à cicatrização por segunda intenção, particularmente em superfícies côncavas, foi documentado pelo Dr. Mohs. Isso fez com que a opção de deixar cicatrizar por segunda intenção passasse a ser considerada com maior frequência.

Na década de 1970, o processamento de tecidos na CMM evoluiu da técnica de fixação *in vivo* com cloreto de zinco para uma técnica de tecido fresco congelado, uma inovação inicialmente realizada pelo Dr. Mohs em 1953 para câncer de pálpebras (MOHS, 1986). Em 1974, a técnica do tecido fresco congelado foi descrita em detalhes e popularizada por Tromovitch e Stegman (1978). A técnica dos cortes frescos congelados eliminou a necessidade da pasta de cloreto de zinco e permitiu a eliminação completa do tumor com múltiplas ressecções em um dia. Além disso, sem a necrose induzida pelo cloreto de zinco, a reconstrução cirúrgica imediata poderia

ser realizada quando apropriado. A técnica de tecido fresco tornou-se o padrão de tratamento para a moderna CMM.

3.2.2 Indicações

As principais indicações da CMM para CBCs são pra tumores com alto risco de recorrência. A definição de “alto risco” depende de múltiplos fatores, incluindo as características clínicas e histológicas do tumor, o local anatômico e a história de tratamentos anteriores. De acordo com o NCCN, a presença de algum dos fatores a seguir torna o CBC com alto risco de recorrência: tumores localizados na face, principalmente na área “H” (do inglês “*high recurrence risk*”), onde há maior risco de recidivas como lábios, pálpebras, orelhas e nariz; tumores mal delimitados clinicamente; tumores recidivados; agressivos histologicamente (micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme, metatípico); margens positivas em cirurgia prévia recente; invasão perineural; radioterapia prévia no local ou imunossupressão (TABELA 1) (BICHAKJIAN *et al.*, 2016). Embora estas indicações não sejam consideradas absolutas, a CMM é frequentemente preferida devido à sua alta taxa de cura.

Taxas de recorrência em cinco anos para CMM são 1,0% e 5,6% para CBC primário e recorrente, respectivamente, em comparação com 10,1% e 17,4%, respectivamente, para CCMA (ROWE, CARROLL e DAY, 1989-a; ROWE, CARROLL e DAY, 1989-b). Um ECR compatando CMM e CCMA como tratamento de 408 CBCs faciais encontrou uma taxa de recidiva de 4,1% em 5 anos para CCMA e 2,5% para CMM (MOSTERD *et al.*, 2008). Inicialmente, Mosterd *et al* (2008) sugeriram que não havia diferença estatística nas taxas de recorrência para os CBCs primários. No entanto, dados de seguimento de 10 anos neste mesmo grupo demonstraram uma taxa de recorrência de 12,2% para CCMA e 4,4% para CMM, enfatizando a necessidade de uma avaliação completa das margens no intraoperatorio para CBCs de alto risco (VAN LOO *et al.*, 2014). Em 2012, organizações americanas definiram os critérios de uso apropriado da técnica (de acordo com a realidade local) a fim de identificar tumores e pacientes com características passíveis de CMM (AD HOC TASK FORCE *et al.*, 2012). Importante ressaltar que a CMM tem, além da taxa de cura mais elevada, o benefício de poupar pele sadia já que apenas tecido acometido é retirado. Estudo recente de Van Kester demonstrou que a CMM foi capaz de poupar 46% de

tecido, quando comparada à CCMA (margens de 5 mm) para CBCs infiltrativos (VAN KESTER, GOEMAN e GENDERS, 2019).

A literatura sustenta que a CMM é o tratamento de primeira escolha também em outros tipos de tumores cutâneos, como *dermatofibrossarcoma protuberans*, fibroxantoma atípico, carcinoma microcístico anexial e leiomiosarcoma (WINCHESTER *et al.*, 2014; FLOHIL *et al.*, 2017).

A principal desvantagem da CMM é o tempo cirúrgico. Como o cirurgião não tem como prever o número de estágios, o procedimento pode durar várias horas. Em sua maioria, cirurgia de tumores ressecados em um ou dois estágios dura entre duas e quatro horas (incluindo a reconstrução). Os pacientes com demência, dores articulares e com dificuldade de controle esfinteriano, muitas vezes, não conseguem realizar o procedimento sob anestesia local. Nesses casos, pode-se indicar um procedimento mais rápido e confortável. O tratamento sempre deve levar em conta as condições clínicas do paciente, sem esquecer das políticas de saúde de cada local. A CMM necessita de uma equipe altamente especializada e o custo é maior que a maioria dos tratamentos para tumores de pele. Além disso, no Brasil, o número de dermatologistas que dominam a técnica ainda é pequeno.

3.2.3 Técnica

A execução da CMM consiste em várias etapas precisas. Antes da cirurgia, os sinais vitais, incluindo pressão arterial e pulso, são registrados. A localização exata da lesão deve ser confirmada pelo paciente e pelo médico antes da cirurgia. O local do tumor pode ser identificado com a ajuda de iluminação adequada, lupas ou dermatoscopia. Em seguida, o tumor é registrado em um diagrama anatômico, que funciona como um mapa cirúrgico. Uma margem cirúrgica, geralmente de 1 a 2 mm, é desenhada ao redor do tumor clinicamente aparente com uma caneta de marcação cirúrgica. Tendo em vista que a anestesia local pode distorcer a anatomia, os pontos de referência e limites entre as subunidades cosméticas também podem ser marcados neste momento. A lesão pode ser fotografada no pré-operatório antes ou depois da marcação (e nas etapas subsequentes do procedimento, conforme necessário para documentação) (TOLKACHJOV *et al.*, 2017).

Em seguida, é realizada anestesia local com lidocaína a 1% ou 2% com epinefrina 1: 100.000 ou 1: 200.000 na maioria dos casos. Há diversas técnicas para

tornar as injeções menos desconfortáveis incluindo tamponar o anestésico com bicarbonato de sódio, injetar lentamente e usar técnicas de distração, como pressão, vibração ou frio. Anestésicos tópicos podem aliviar o desconforto da injeção. É aconselhável aguardar alguns minutos para permitir que a anestesia completa e a vasoconstrição ocorram antes de prosseguir. Ocasionalmente, bloqueios nervosos regionais podem ser úteis para grandes tumores. A anestesia local pode ser complementada com agente anestésico de ação mais longa, como a bupivacaína, para aumentar o conforto do paciente entre os estágios (CHEN, SMITH e VINCIULLO, 2018).

O próximo passo é a antissepsia do tumor e áreas adjacentes, geralmente com clorexidina. Se o tumor for grande ou espesso, ele pode ser desbastado usando uma cureta ou uma lâmina de barbear cirúrgica (*debulking*) (FIGURA 12A). Além de o *debulking* facilitar o “tombamento” das margens laterais, ele pode ser analisado através de cortes transversais, auxiliando na identificação de subtipos histológicos que possam não ter sido visualizados na biópsia pré-operatória. Em seguida, são feitas as marcações de referência com o bisturi nas margens e no tecido adjacente para orientação precisa da amostra antes de sua remoção. O próximo passo é a incisão com o bisturi ao longo da margem demarcada até uma profundidade apropriada. Um espécime em forma de “tijela” com bordas inclinadas de 45° é ideal para que o espécime possa ser “tombado” (FIGURA 12B). Espécime tombado significa que a margem profunda e as margens laterais possam ser cortadas no criostato em um mesmo plano. Manter a orientação adequada da amostra é fundamental para a integridade de todo o procedimento. A hemostasia pode ser obtida com pressão direta ou eletrocoagulação. Não se deve cauterizar em excesso porque, caso seja necessário remover mais pele, a avaliação pode ser prejudicada devido aos artefatos histopatológicos causados pelo eletrocautério.

O espécime cirúrgico é então levado ao laboratório de CMM, geralmente localizado ao lado da sala de procedimento. Em vez de cortar o espécime verticalmente, suas margens laterais são rebaixadas para ficarem no mesmo plano da margem profunda (FIGURA 12C). Há diversas técnicas que auxiliam nesse “rebaixamento”, incluindo incisões de relaxamento na parte superior do espécime, ou a divisão do espécime em mais fragmentos. Esse processo requer muitas etapas precisas com atenção aos detalhes para evitar erros de mapeamento.

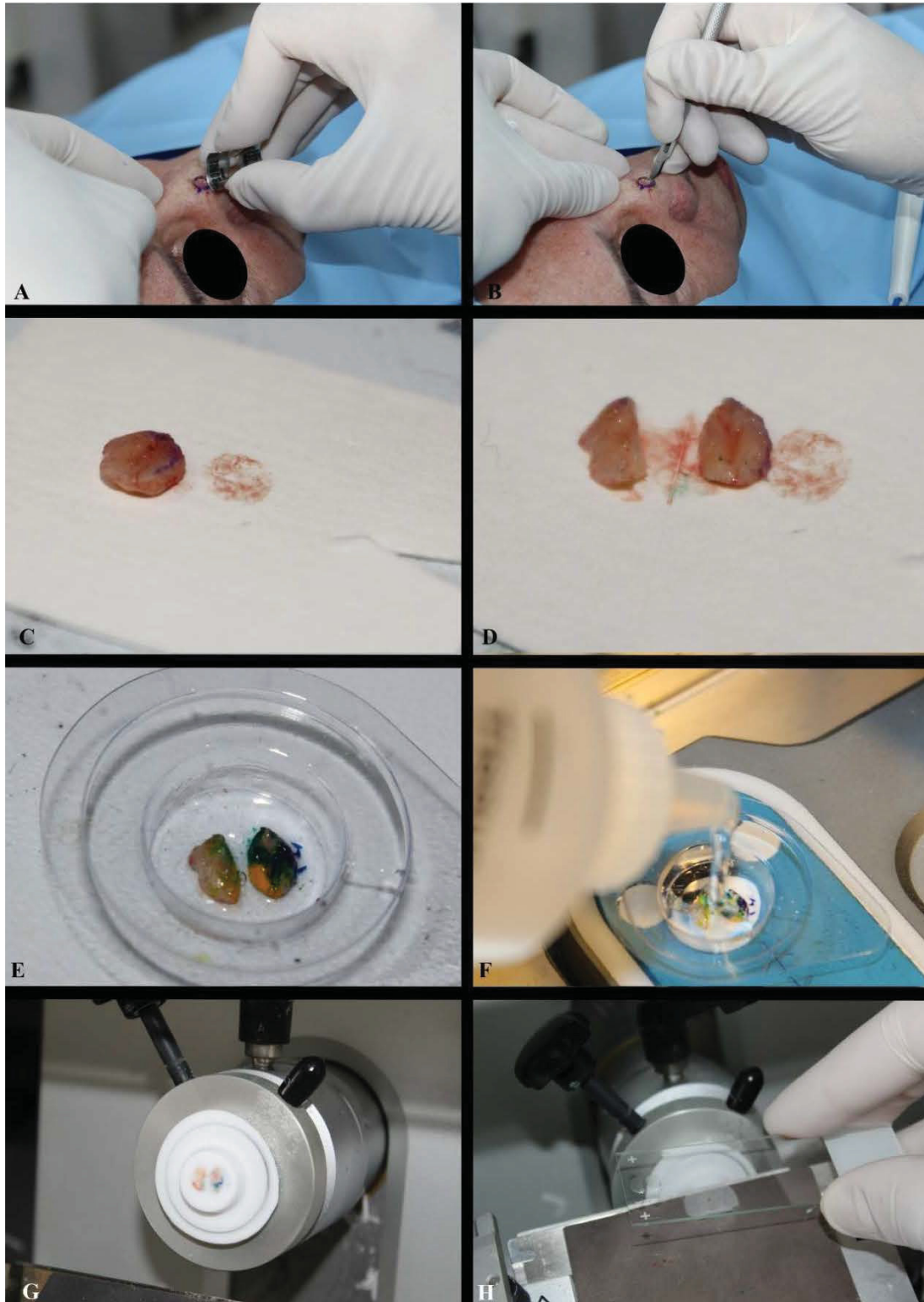
Após as margens estarem todas em um mesmo plano (FIGURA 12D), é confeccionado o mapa que consiste em pintar as margens cirúrgicas do espécime ou marcações de referência com tintas de diferentes cores (FIGURA 12E). Essas cores serão visualizadas no microscópio permitindo que o tumor residual seja localizado em caso de margem comprometida.

Após as margens serem coradas, o espécime é congelado em meio a um gel específico, que irá formar o bloco a ser cortado no micrótomo (FIGURA 12F-G). Os cortes são colocados nas lâminas em ordem pré-determinada e consistente (ou mais próximo da borda fosca da lâmina histopatológica ou mais distante). As lâminas são identificadas e preparadas com o nome do paciente (ou número do caso), a data e o número de sequência do estágio / fragmento. O primeiro corte obtido é a margem “mais verdadeira”. Cortes histológicos adicionais de 4 a 8 μ m são obtidos em intervalos 30 a 60 μ m e colocados na lâmina sequencialmente (FIGURA 12H). O processo é repetido para cada fragmento de tecido. Uma vez que todo o tecido tenha sido processado, as lâminas são coradas, geralmente com hematoxilina e eosina, embora o azul de toluidina também seja utilizado por alguns cirurgiões de Mohs (TEHRANI *et al.*, 2013). Após a coloração, um meio de montagem é utilizado para aderir uma lamínula à cada lâmina tornado possível sua análise no microscópio.

Em seguida, as lâminas são visualizadas no microscópio e correlacionada ao mapa previamente desenhado. Se as margens estiverem livres de tumor, prossegue-se para o fechamento da ferida operatória (ou cicatrização por segunda intenção). Caso haja tumor residual, este é localizado pelo mapa, retirado e novamente são realizadas as etapas acima descritas.

Com a análise do debulking e de todas as margens periféricas (laterais e profundas), a CMM fornece uma quantidade mais representativa de tecido do que a CCMA para ser comparada com a biópsia pré-operatória (IZIKSON, SEYLER e ZEITOUNI, 2010). Por este motivo, foi escolhida como método de comparação com a biópsia pré-operatória no presente estudo.

FIGURA 12 - ETAPAS DA CMM. A. DEBULKING TUMORAL. B. EXCISÃO DA PEÇA COM BISTURI ANGULADO A 45°. C. ESPÉCIME PREVIAMENTE AO “TOMBAMENTO” DAS MARGENS. D. ESPÉCIME COM MARGENS LATERAIS E PROFUNDAS NO MESMO PLANO, APÓS DIVISÃO E INCISÕES DE RELAXAMENTO. E. ESPÉCIME CORADO. F. COLOCAÇÃO DO GEL PARA QUE O BLOCO DE CONGELAÇÃO SEJA FORMADO. G. BLOCO CONGELADO FIXADO NO CRIOSTATO. H. CORTES SENDO REALIZADOS NO MICRÓTOMO



FONTE: O autor (2018)

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de amostra consecutiva de pacientes operados com a técnica de CMM provenientes de clínica privada e do serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, de agosto de 2016 a dezembro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (57268416.1.0000.0100).

Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos, e que foram submetidos à CMM para tratamento de CBC comprovado previamente por biópsia *punch* 3 ou 4 mm. Foram incluídos apenas casos em que foi possível realizar a revisão da lâmina da biópsia pré-operatória pela dermatopatologista e pelo cirurgião de Mohs. Esses casos foram provenientes de dois laboratórios de dermatopatologia privados e do laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Casos com biópsia pré-operatória provenientes de outros laboratórios foram excluídos devido à dificuldade de acesso às lâminas histopatológicas, muitas vezes em outras cidades. Também foram excluídos pacientes em que a biópsia pré-operatória foi realizada por outro método que não o *punch* e pacientes em que não foi visualizado tumor na CMM. Isso pode ocorrer quando as margens estavam livres no primeiro estágio e o *debulking* não foi realizado ou não evidenciou tumor nos cortes examinados.

A triagem para inclusão dos casos foi realizada conforme a seguir:

- 1 – Os casos de CMM foram separados e criada uma lista.
- 2 – Com essa lista, os laudos dos 3 laboratórios foram averiguados para ver quais pacientes tinham biópsia pré-operatória realizada por *punch* 3 ou 4 mm.
- 3 – As lâminas das biópsias pré-operatórias foram separadas e revisadas de maneira cega pela dermatopatologista e pelo cirurgião de Mohs.
- 4 – Quando necessário, casos adicionais foram excluídos.
- 5 – As lâminas de CMM foram revisadas pelo cirurgião de Mohs.

A coleta de dados demográficos e demais dados referentes ao tumor e à cirurgia foram extraídos de uma base de dados do autor (Microsoft Excel®), em que os dados são rotineiramente inseridos na tabela pelo próprio autor, imediatamente

após cada cirurgia. Os dados extraídos consistiram de gênero, idade, fototipo de Fitzpatrick, localização do tumor, maior diâmetro do tumor, tumor primário x recorrente, imunossupressão, número de estágios na CMM e método de reconstrução.

Foram realizadas duas avaliações histopatológicas, uma pela dermatopatologista e outra pelo cirurgião de Mohs (RIPPEY, 1998). A dermatopatologista utilizou uma classificação em que o critério para se incluir casos de subtipo agressivo levou em conta especialmente a característica desmoplásica do estroma (que denota uma “reação” da derme à neoplasia infiltrativa) e presença de blocos neoplásicos afinados e espiculados. O cirurgião de Mohs, por sua vez, baseou-se na classificação de Sexton separando os subtipos histopatológicos dos CBCs em superficial, nodular, micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme ou misto (SEXTON, JONES e MALONEY, 1990). Os subtipos superficial e nodular foram agrupados como não agressivos, enquanto micronodular, infiltrativo e esclerodermiforme como agressivos. A dermatopatologista avaliou apenas as biópsias pré-operatórias, de maneira independente e cega (sem saber os resultados da CMM). Em seguida, o cirurgião de Mohs fez, separadamente, a avaliação das biópsias pré-operatória e das lâminas histopatológicas da CMM, também de maneira cega. Os dados foram inseridos em tabela do Microsoft Excel®.

Para toda a análise estatística do estudo, foram utilizados os dados da classificação do cirurgião de Mohs, exceto na análise da concordância dos subtipos histopatológicos entre cirurgião de Mohs e dermatopatologista.

Após comparação da biópsia pré-operatória com os achados da CMM, os casos foram classificados como discordantes quando os subtipos histopatológicos presentes não fossem completamente iguais. A presença de qualquer área de um determinado subtipo histológico foi levada em consideração.

Após a avaliação dos subtipos histopatológicos tanto na biópsia pré-operatória como na CMM, os casos foram divididos em três grupos. (1) Grupo dos casos nos quais a CMM mostrou um subtipo menos agressivo do que o mostrado na biópsia (*Downstaging*); (2) grupo dos casos nos quais a agressividade histológica se mostrou mais alta na CMM quando comparada à biópsia (*Upstaging*); e (3) grupo dos casos nos quais não houve alteração no grau de agressividade entre a classificação na biópsia e na CMM (*Semelhante*).

Os dados de histopatologia foram avaliados em cortes longitudinais no caso das biópsias pré-operatórias, e longitudinais e transversais nos casos de CMM. A porção central do tumor (*debulking*) é cortada transversalmente enquanto as margens são avaliadas de maneira longitudinal.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram digitalizados em tabela Excel™ (Versão 14.0.6023.1000, Microsoft Office Professional Plus 2010, © 2010 Microsoft Corporation) e analisados através do software Statistical àckage for the Social Science (SPSS™) (Versão 22.0, IBM).

Inicialmente, realizou-se uma análise descritiva do conjunto de dados. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas medidas estatísticas de média, variância e desvio padrão. Para as variáveis categóricas, foram construídas tabelas de frequência e contingência.

Para as análises de distribuição, foram aplicados testes de normalidade de Komolgorov-Smirnov para variáveis quantitativas e testes não paramétricos de Mann-Whitney. Quando a variável critério era categórica, aplicou-se o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

Para análise de concordância entre os avaliadores, aplicou-se teste de Kappa: valores <0,00 Sem concordância, valores entre 0,00 e 0,19 Concordância Baixa, valores entre 0,20 – 0,39 Concordância Regular, valores entre 0,40 – 0,59 Concordância Moderada, valores entre 0,60 – 0,79 Concordância Substancial e valores entre 0,80 - 1,00 Concordância Excelente.

Em todos os testes, aplicou-se o nível de significância de 5%.

5 ANÁLISE DE RESULTADOS

5.1 DADOS GERAIS

Foram incluídos 79 CBCs de 70 pacientes (29 homens, 41 mulheres). Nove pacientes tinham dois CBCs. A idade média foi de 64 anos (36-93 anos). A maioria (n = 36) eram fototipo de Fitzpatrick III, seguidos por fototipo II (n = 33) e um paciente fototipo IV (TABELA 2).

TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS

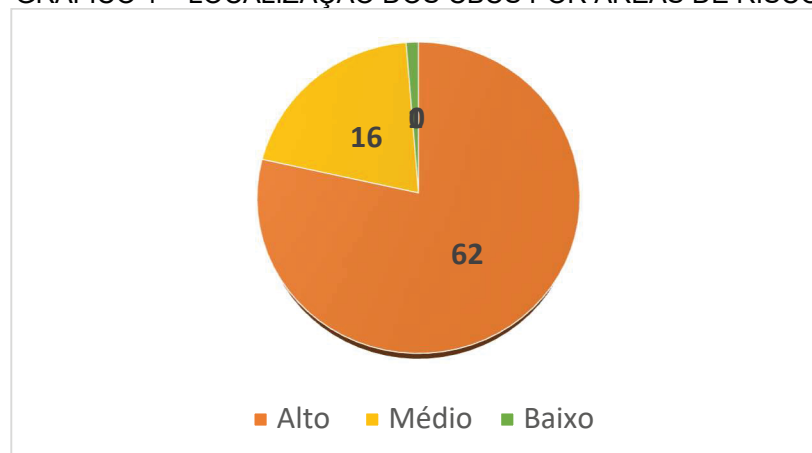
Total de casos	Idade (anos)	Gênero	Fototipo
79	36 a 93	41 mulheres	II = 33
(70 pacientes)	(média 64)	29 homens	III = 36
			IV = 1

FONTE: O autor (2018).

5.2 CARACTERÍSTICAS DO TUMOR

Em relação à topografia dos tumores, todos, exceto um localizado no colo, estavam localizados na região cefálica e cervical (n = 78, 98,7%). Sessenta e dois (78,5%) acometiam áreas de alto risco, sendo quarenta e quatro no nariz (56% do total) (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – LOCALIZAÇÃO DOS CBCS POR ÁREAS DE RISCO



FONTE: O autor (2018).

Em relação ao tamanho do tumor, a média do maior eixo foi de 10,7 mm (intervalo de 3-40 mm), sendo 37 (47%) de tamanho maior ou igual a 10 mm. Os CBCs não agressivos tiveram tamanho médio de 9.9 mm (3 a 19 mm), e os agressivos de 10,9 mm (3 a 40 mm). Quando classificados em mistos ou de subtipo único, o tamanho médio foi de 11,1 mm e 9,6 mm, respectivamente.

Setenta e cinco (95%) eram primários e 4 (5%) recorrentes. Dentre estes, 2 haviam sido submetidos à CCMA, um à criocirurgia e outra à radioterapia (FIGURA 13). A média de estágios necessária para remoção completa dos tumores foi de 1,56 (1 a 5).

FIGURA 13 - CBC RECORRENTE TRATADO PREVIAMENTE COM RADIOTERAPIA. A. TUMOR MAL DELIMITADO. B. MARGEM DO PRIMEIRO ESTÁGIO. C. FERIDA OPERATÓRIA



FONTE: O autor (2017).

5.2.1 Subtipos histopatológicos

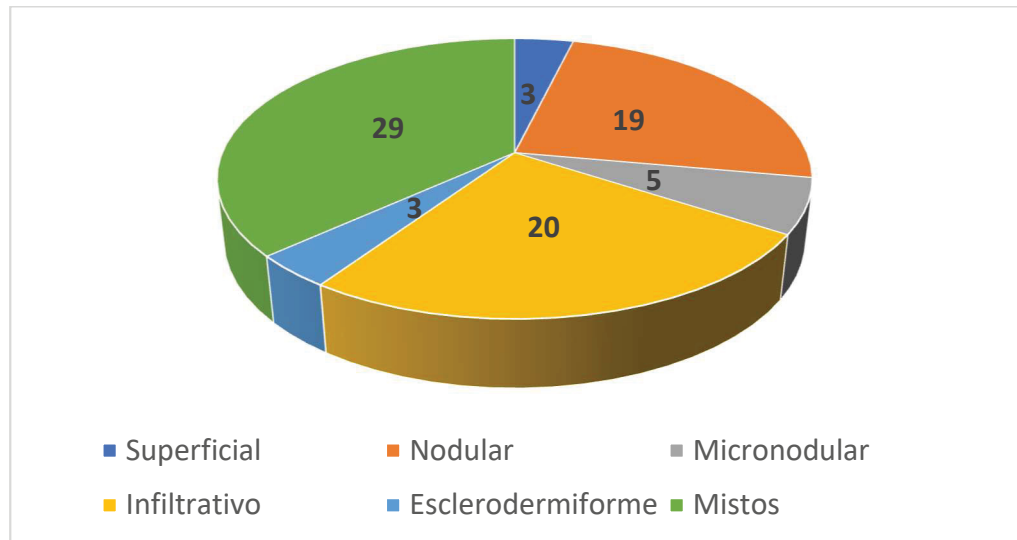
5.2.1.1 Avaliação histopatológica do *punch*

Com relação à classificação histopatológica, na biópsia por *punch*, 25% (n = 20) dos CBCs eram infiltrativos, 24% nodulares (n = 19), 6% micronodulares (n = 5), 4% (n = 3) superficiais, 4% (n = 3) esclerodermiformes e 37% (n = 29) mistos (GRÁFICO 2). Destes, 23 eram compostos de dois subtipos, 5 de três e um de quatro subtipos. O subtipo nodular estava presente em 86% (25/29) dos CBCs mistos. A combinação mais frequente foi nodular com infiltrativo (n = 9) (FIGURA 15). Em 27%

(21/79), foi notada a presença de subtipo histopatológico agressivo e não agressivo na mesma lesão.

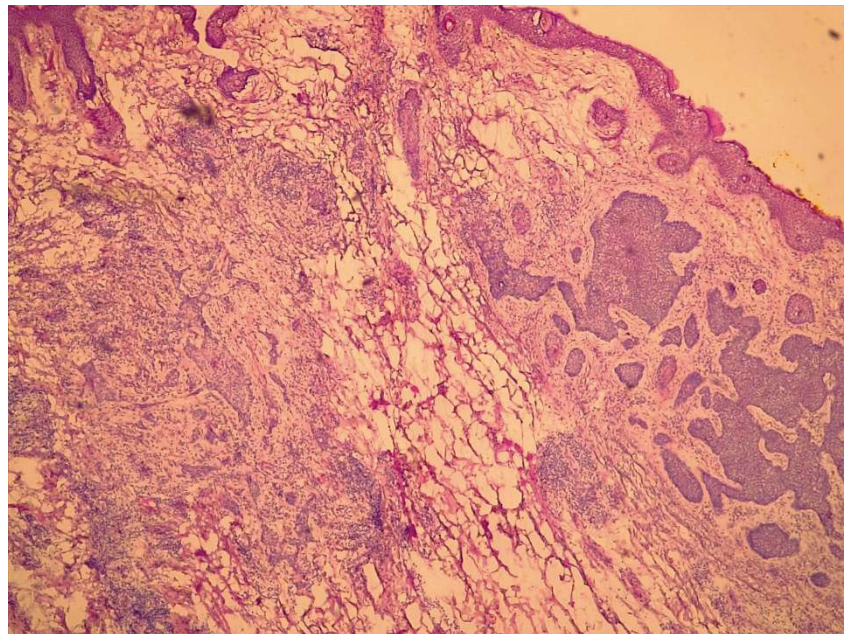
Em relação à agressividade, 62% (n = 49) eram agressivos e 38% (n = 30) não agressivos. A presença de qualquer componente agressivo os incluiu neste grupo.

GRÁFICO 2 – SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS NA BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 14 - CBC MISTO COMPOSTO PELOS SUBTIPOS NODULAR E INFILTRATIVO



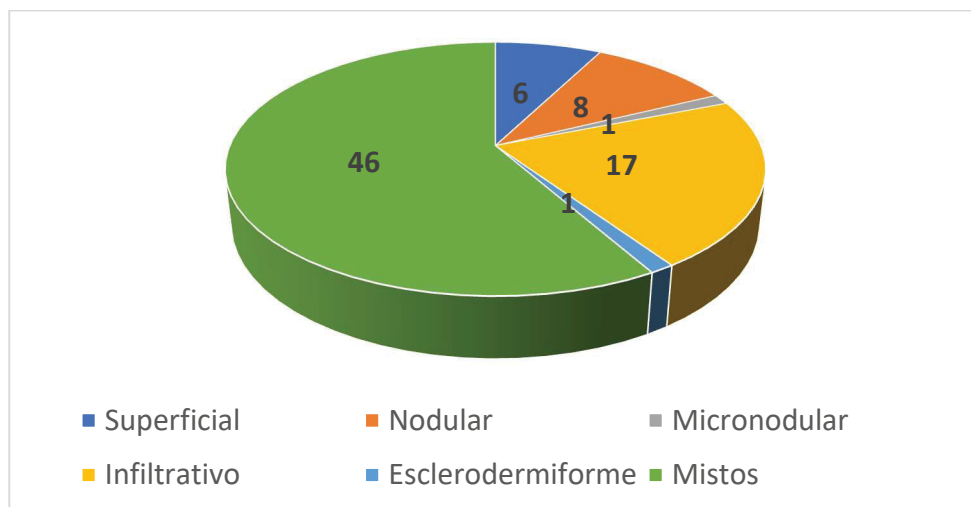
FONTE: O autor (2018).

5.2.1.2 Avaliação histopatológica da CMM

Com relação à classificação histopatológica na CMM, 22% dos CBCs eram infiltrativos ($n = 17$), 10% eram nodulares ($n = 8$), 1% micronodulares ($n = 1$), 1% ($n = 1$) esclerodermiforme, 8% ($n = 6$) superficiais e 58% ($n = 46$) mistos (GRÁFICO 3). Destes, 24 eram compostos por dois subtipos e 12 por três subtipos. Em 43% ($n = 34/79$), foi notada a presença de subtipo histopatológico agressivo e não agressivo na mesma lesão. A combinação mais frequente foi nodular com infiltrativo ($n = 11$) (FIGURA 16). Entre os mistos, o nodular estava presente em 80% ($37/46$).

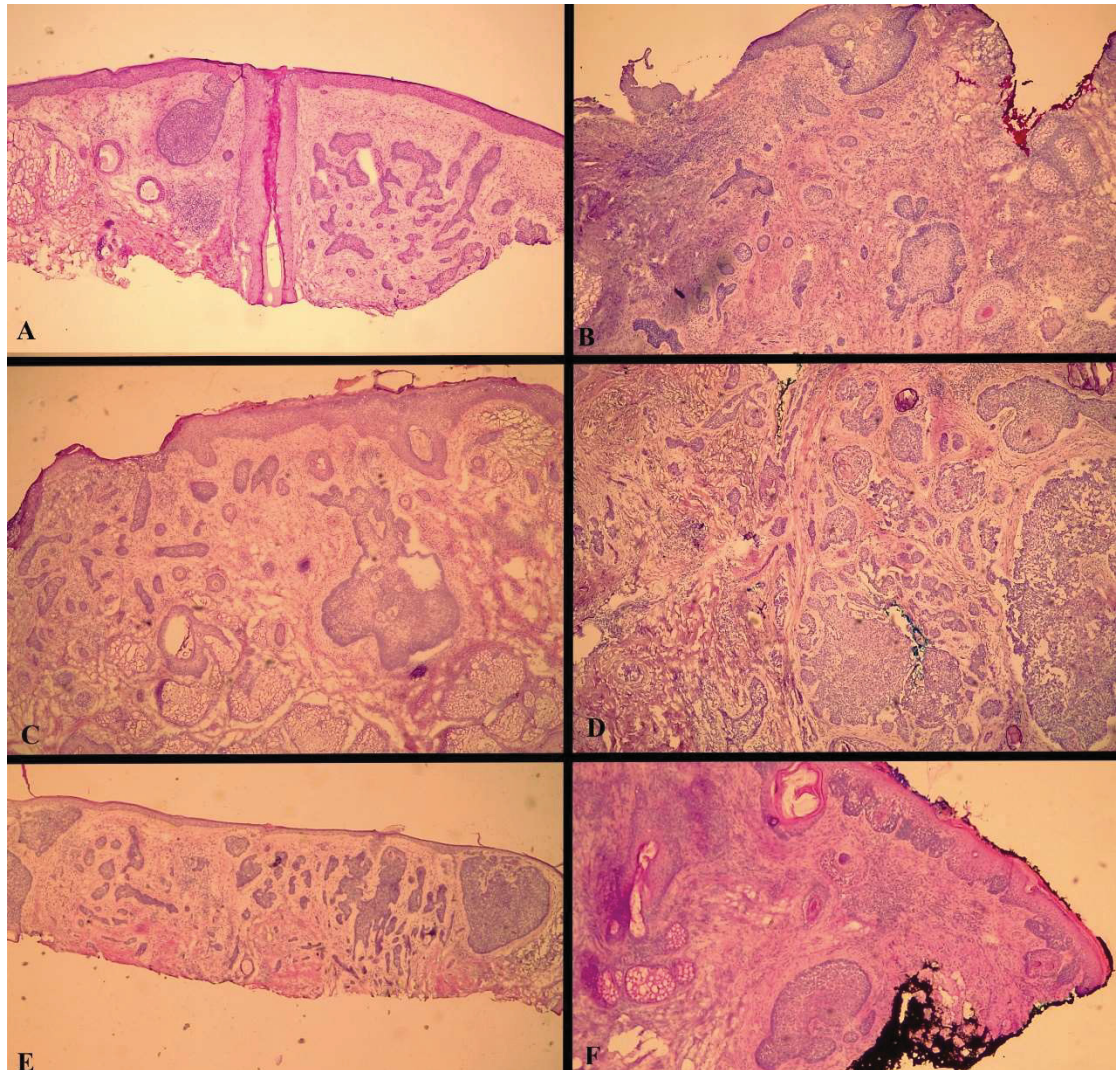
Em relação à agressividade observada na CMM, 29% ($n = 23$) eram não agressivos e 71% ($n = 56$) eram agressivos. Quando considerada apenas a característica do subtipo predominante na CMM, 44% ($n = 35$) eram agressivos.

GRÁFICO 3 – SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS NA CMM



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 15 - CBCs MISTOS NA CMM. A-B. SUPERFICIAL E INFILTRATIVO. C-D. INFILTRATIVO E NODULAR. E. SUPERFICIAL, NODULAR E INFILTRATIVO. F SUPERFICIAL E NODULAR.



FONTE: O autor (2018).

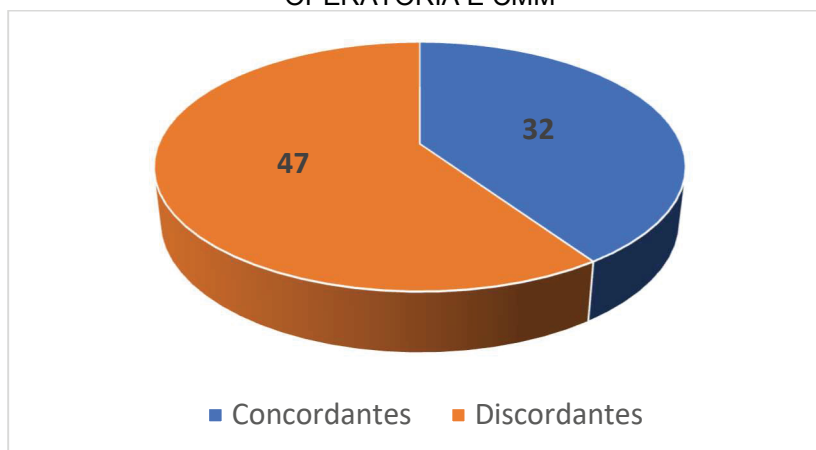
5.2.1.3 Prevalência de CBCs mistos na avaliação histopatológica do *punch* e da CMM

O número total de CBCs mistos, levando-se em conta achados do *punch* e da CMM combinados foi de 57 (72%). O número de CBCs agressivos foi de 61 (77%).

5.2.2 Concordância de subtipos entre biópsia pré-operatória e CMM

A concordância entre os subtipos histológicos observados na amostra do *punch* e na CMM foi de 40.5% (32/79) (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 – CONCORDÂNCIA DE SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS ENTRE BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA E CMM



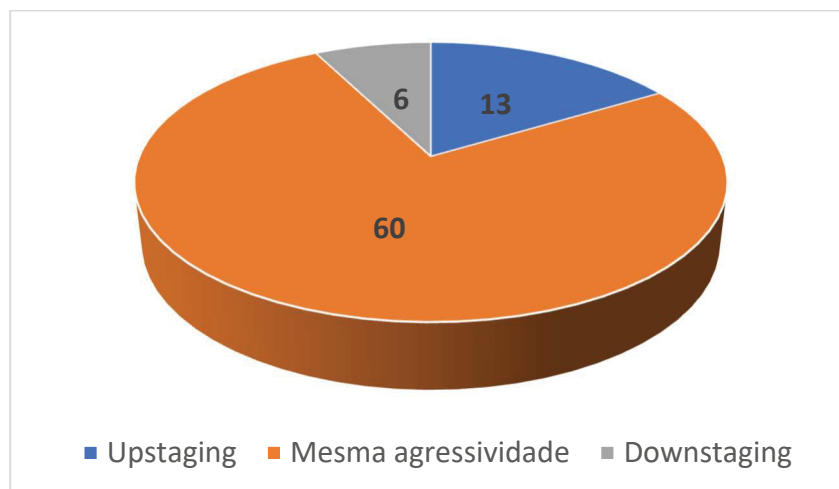
FONTE: O autor (2018).

5.2.3 Acurácia da biópsia em detectar agressividade histológica

A biópsia pré-operatória evidenciou o componente mais agressivo do tumor em 83% dos casos. Em 17% ($n = 13$), foi observado na CMM componente agressivo que não foi visto na biópsia pré-operatória. Em 7% ($n = 6$), houve “*downstaging*”, em que biópsia pré-operatória evidenciou subtipo agressivo que não foi visualizado na CMM. Na maioria, 76% ($n = 60$) dos tumores, a agressividade observada na biópsia pré-operatória e na CMM foi a mesma (GRÁFICO 5).

Se analisados os 57 CBCs mistos, o componente mais agressivo do tumor não foi detectado na biópsia pré-operatória em 23% (13/57) dos casos.

GRÁFICO 5 – CONCORDÂNCIA DE AGRESSIVIDADE ENTRE BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA E CMM



FONTE: O autor (2018).

5.2.4 Concordância da agressividade entre cirurgião de Mohs e dermatopatologista

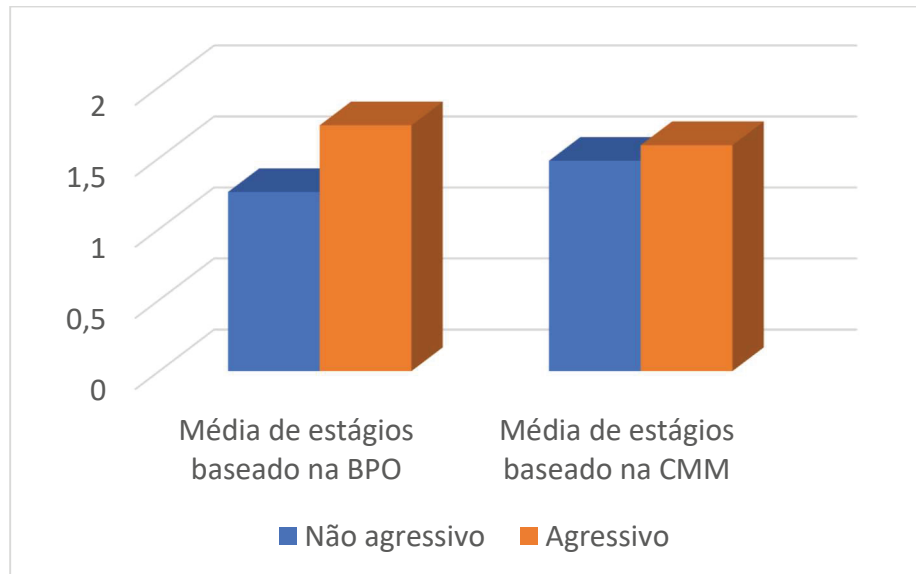
Tendo em vista a subjetividade inerente a qualquer avaliação histopatológica, foi realizado teste de concordância referente à agressividade dos tumores na biópsia pré-operatória, a qual foi substancial (Kappa = 0.610).

5.2.5 Correlação do número de estágios de CMM X agressividade do tumor na biópsia pré-operatória e na CMM

Quando foram considerados apenas os achados histopatológicos da biópsia pré-operatória, tumores não agressivos tiveram uma média de 1.26 estágios na CMM e os agressivos média de 1.73 estágios ($p = 0.025$). Na classificação do dermatopatologista, a diferença foi ainda maior, de 1,3 estágios para os não agressivos e 1,9 estágios para os agressivos ($p = 0,002$).

Quando foram considerados apenas os achados histopatológicos da CMM, a média de estágios na CMM foi de 1.48 estágios para tumores não agressivos e 1.59 para os agressivos ($p = 0.81$) (GRÁFICO 6). Em outra análise, levando-se em conta a agressividade baseada apenas no subtipo predominante observado na CMM, também não houve correlação com o número de estágios (1,56 para não agressivos e 1,54 para agressivos, $p = 0.9$).

GRÁFICO 6 – NÚMERO DE ESTÁGIOS BASEADOS NA AGRESSIVIDADE DO TUMOR OBSERVADO NA BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA E NA CMM



FONTE: O autor (2018).

5.2.6 Número de estágios e tamanho

Não houve correlação do tamanho do tumor com o número de estágios.

5.2.7 Localização do tumor e mudança de agressividade

Na amostra do estudo, não foi observada diferença entre “mudança de agressividade” e localização. Duas análises foram feitas. A primeira correlacionou a alteração de agressividade com nariz versus demais unidades ($p = 0.738$), e a segunda comparou alteração de agressividade com áreas de alto, médio e baixo risco ($p = 0.955$).

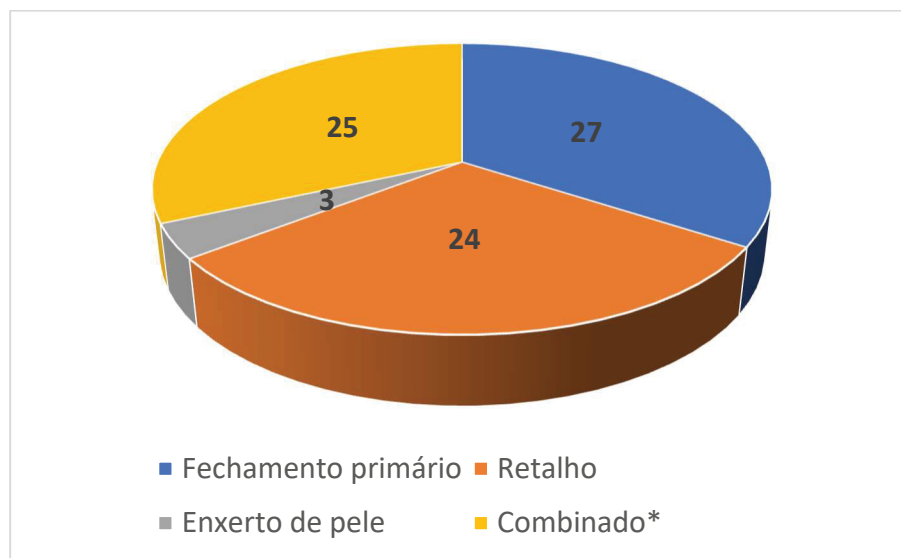
5.2.8 Tumor primário ou recorrente e aumento da agressividade

Não foi observada relação entre “mudança de agressividade” e o fato de o CBC ser primário ou recorrente ($p = 0.305$).

5.2.9 Reparo das feridas operatórias

Em relação à reconstrução, 54 feridas operatórias foram reparadas com métodos isolados e 25 com métodos combinados. Entre os métodos isolados, o fechamento primário foi o mais frequente ($n = 27$), seguido de retalhos ($n = 24$) e enxertos de pele de espessura total ($n = 3$) (GRÁFICO 7) (FIGURAS 17-20).

GRÁFICO 7 – MÉTODOS DE RECONSTRUÇÃO UTILIZADOS



*Combinação de métodos: segunda intenção, fechamento primário, retalhos ou enxerto de pele.

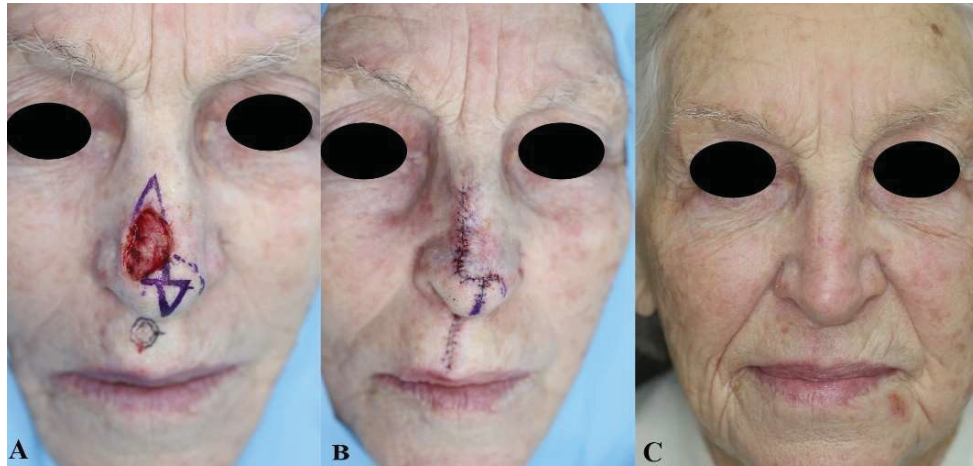
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 16 - FECHAMENTO PRIMÁRIO. A. DEMARCAÇÃO DO PRIMEIRO ESTÁGIO. B. FERIDA OPERATÓRIA. C. PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO



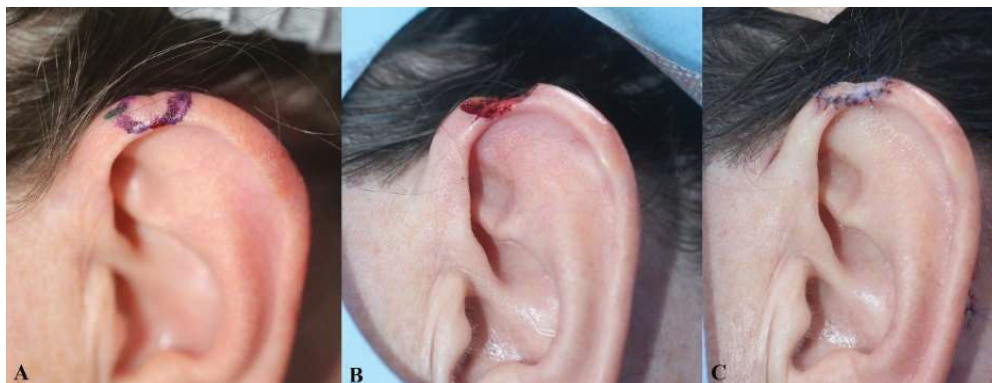
FONTE: O autor (2018).

FIGURA 17 - RETALHO DE AVANÇO. A. DESENHO DO RETALHO. B. PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO. C. PÓS-OPERATÓRIO DE 3 MESES



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 18 - ENXERTO DE PELE. A. DEMARCAÇÃO DO PRIMEIRO ESTÁGIO. B. FERIDA OPERATÓRIA. C. PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 19 - FECHAMENTO COMBINADO. A. CBC MAL DELIMITADO EM NARIZ. B. FERIDA OPERATÓRIA. C. PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO. D. PÓS-OPERATÓRIO TARDIO



FONTE: O autor (2018).

6 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos epidemiológicos aponta uma frequência maior de CBC em pacientes do sexo masculino, provavelmente devido aos hábitos de vida (20). No presente estudo, entretanto, 59% eram do sexo feminino. Esse dado corresponde apenas aos pacientes selecionados para CMM e não existe relação com a epidemiologia dos CBCs na população. Acredita-se que mais mulheres foram selecionadas devido à preocupação cosmética das mesmas, principalmente pelo fato de a maioria dos tumores serem localizados no nariz.

Em relação à idade, as estatísticas epidemiológicas demonstram uma média de idade de 65 anos dos pacientes com diagnóstico de tumor de pele não melanoma (SCRIVENER, GROSSHANS e CRIBIER, 2002), condizente com o presente estudo, 64 anos.

Na amostra, todos os CBCs, exceto um, estavam localizados na região de cabeça e pescoço. Esse viés de seleção deve-se ao fato de que a CMM é indicada principalmente para tumores localizados nessas regiões (STIEGEL *et al.*, 2018). Tumores no tronco e membros são geralmente tratados com outros métodos, especialmente em nosso meio onde a CMM é menos difundida do que em países com Estados Unidos e Holanda, por exemplo. Assim como nos demais estudos que compararam biópsia pré-operatória com CCMA ou CMM, não houve correlação entre local do tumor e alteração da agressividade (GENDERS *et al.*, 2016).

O tamanho médio dos tumores em seu maior eixo foi de 10.7 mm, dado pouco disponível nos demais estudos que compararam os achados da biópsia pré-operatória com CCMA ou CMM (IZIKSON, SEYLER e ZEITOUNI, 2010; STIEGEL *et al.*, 2018; COHEN, SCHULZE e NELSON, 2006). Assim como nos estudos de Genders e de Wolberink, o tamanho não influenciou na alteração da agressividade do tumor (WOLBERINK *et al.*, 2013; GENDERS *et al.*, 2016). Além disso, o tamanho do CBC não influenciou na capacidade de a biópsia pré-operatória detectar seu subtipo mais agressivo, nem no número de estágios da CMM. Em relação ao número de subtipos, os tumores mistos tiveram tamanho médio maior do que os de um subtipo (11.1 mm x 9,6 mm).

A pequena quantidade de CBCs recorrentes (n = 4) na amostra dificultou a correlação com as demais variáveis. Em relação à alteração da agressividade, não houve correlação (p = 0.305).

Em relação à concordância dos subtipos histopatológicos, dois estudos compararam biópsia pré-operatória com CMM. Izikson *et al* demonstrou 49% de concordância, Stiegel 46,7% e o presente estudo, 40,5% (IZIKSON, SEYLER e ZEITOUNI, 2010; STIEGEL *et al.*, 2018). O rigor na classificação dos subtipos histopatológicos adotado no presente estudo pode ter influenciado a menor concordância. A presença de qualquer área de subtipo distinto, mesmo que mínima, foi considerada. Outra observação importante é que, no estudo de Stiegel, não foi realizado *debulking* dos tumores na CMM, reduzindo a quantidade de tecido que foi comparada com a biópsia pré-operatória (STIEGEL *et al.*, 2018). Tal medida provavelmente aumentou a possibilidade de concordância dos achados. Genders *et al* realizou o único estudo em que o bloco da CMM foi cortado integralmente, o que gera a maior amostra possível do tumor. Em seu estudo, não foi realizado *debulking* tumoral. Entretanto, provavelmente os casos foram pequenos, (não há menção direta no artigo). Na “vida real”, tradicionalmente não se corta o bloco inteiro, já que isso aumenta o custo e, principalmente, tempo cirúrgico. Além disso, a presença de alguns cortes profundos com representação de 100% da margem periférica é o suficiente para se considerar margens livres. É importante ressaltar que a realização do *debulking* não é obrigatória já que tal porção não faz parte da margem a ser avaliada. O *debulking* é uma das técnicas utilizadas em CMM para facilitar o “tombamento” das margens laterais de modo que fiquem no mesmo plano da margem profunda permitindo que os cortes longitudinais incluam 100% da margem cirúrgica. Outras técnicas utilizadas para “tombar” as margens incluem curetagem da porção central do tumor, incisões de relaxamento, divisão da peça em mais fragmentos. O autor realiza *debulking* como primeira opção para tombar as margens, entretanto, há casos em que não é necessário porque as margens “tombam” facilmente (ex: áreas de pele muito fina como pálpebra). No presente estudo, a não realização do *debulking* (n = 8) pode ter deixado de visualizar focos tumorais na porção central do tumor já que nem todas as peças são cortadas por completo. Tais casos foram excluídos do estudo por não haver como comparar com a biópsia pré-operatória.

Em relação aos estudos que compararam a biópsia pré-operatória com CCMA, a concordância variou de 54% a 87% (SUN *et al.*, 2015). As demais concordâncias foram de 60,9%; 62%; 69%; 72,3%; 80% e 82% (HAWS *et al.*, 2012; WOLBERINK *et al.*, 2013; KAMYAB-HESARI *et al.*, 2014; RUSSEL, CARRINGTON e SMOLLER, 1999; WELSCH *et al.*, 2012). A maior concordância dos estudos que

compararam a biópsia pré-operatória com CCMA em relação aos que compararam com CMM se deve ao fato de que na CMM uma maior quantidade de tecido é avaliada, o que aumenta a chance de que áreas pequenas com outros subtipos sejam visualizadas.

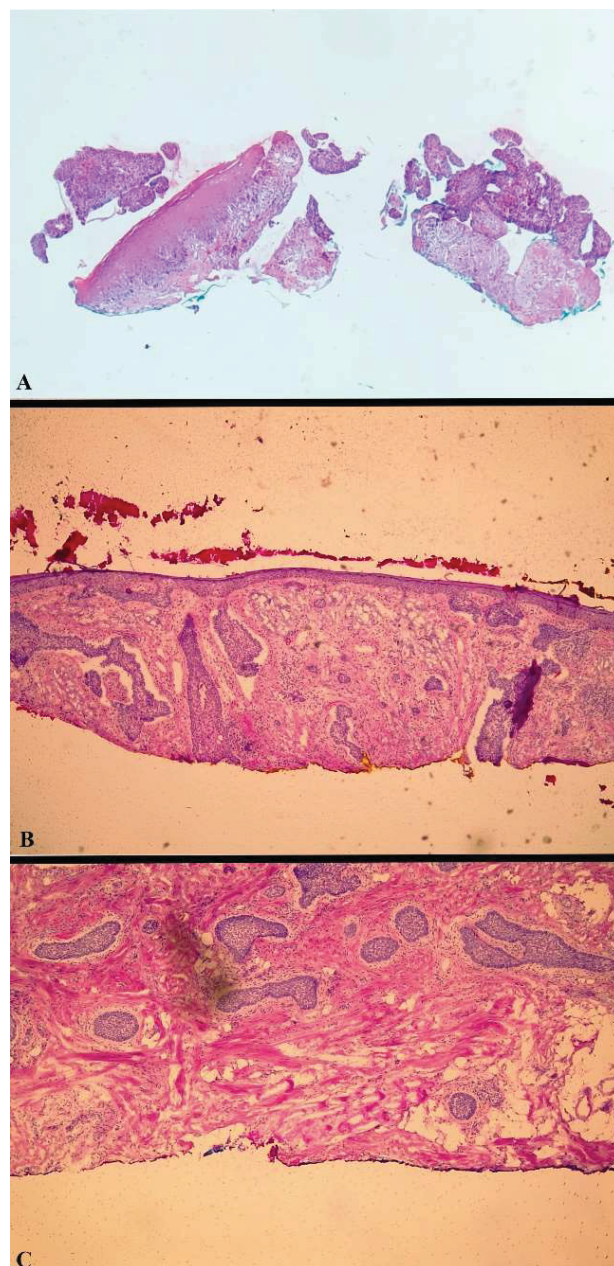
As taxas de discrepância entre os subtipos observados na biópsia pré-operatória e na CCMA ou CMM podem ser explicadas por alguns fatores como variação no método de biópsia pré-operatória (*punch ou shaving*), tamanho da biópsia realizada, escolha do local do tumor a ser biopsiado, tipos de CBC estudado (primário ou recorrente) e a referência utilizada para a classificação dos subtipos (os critérios variam de acordo com a referência). Por exemplo, Russell *et al* usou uma classificação simplificada dividindo os CBCs em superficial, nodular e infiltrativo (RUSSEL, CARRINGTON e SMOLLER, 1999). Além disso, o rigor utilizado na classificação interfere diretamente na quantidade de CBCs mistos, a qual variou significativamente entre os estudos (18 a 74%) (CROWSON, 2006; MOSTERD *et al.*, 2011; BETTI *et al.*, 2012). Wolberink *et al* demonstraram que a acurácia da biópsia pré-operatória em detectar corretamente os subtipos histopatológicos do CBC é influenciada pelo fato de o tumor ser de subtipo único ou misto. Em seu estudo, a acurácia foi de 83% em casos de CBC de subtipo único e 37% para CBCs mistos (WOLBERINK *et al.*, 2013).

Do ponto de vista prático, mais importante do que a acurácia em diagnosticar o subtipo histopatológico, é a acurácia em detectar o subtipo agressivo na biópsia pré-operatória. Isso porque o tratamento do CBC é fortemente baseado no fato de ser agressivo ou não. A presença de um subtipo agressivo que não é detectado na biópsia pode ser responsável por falha de determinados tratamentos e maiores recorrências (KADOUCH *et al.*, 2016).

No presente estudo, a acurácia da biópsia pré-operatória em detectar o subtipo agressivo do CBC foi de 83%. Ou seja, em 17% dos casos, a biópsia não detectou o subtipo mais agressivo (FIGURA 21 e 22). Estudos prévios que fizeram essa mesma análise, comparando biópsia pré-operatória com achados da CMM, encontraram valores de 19, 27 e 36% (IZIKSON, SEYLER e ZEITOUNI, 2010; STIEGEL *et al.*, 2018; GENDERS *et al.*, 2016). Em uma recente revisão sobre o assunto que incluiu estudos com CCMA e CMM, Singh encontrou taxa de “*upstaging*” de 31% (SINGH *et al.*, 2017). Possíveis explicações para a menor taxa de “*upstaging*” no presente estudo são o fato de que, nos Estados Unidos, local onde foram realizados os outros estudos, a cobertura à CMM é bem mais ampla, o que faz com

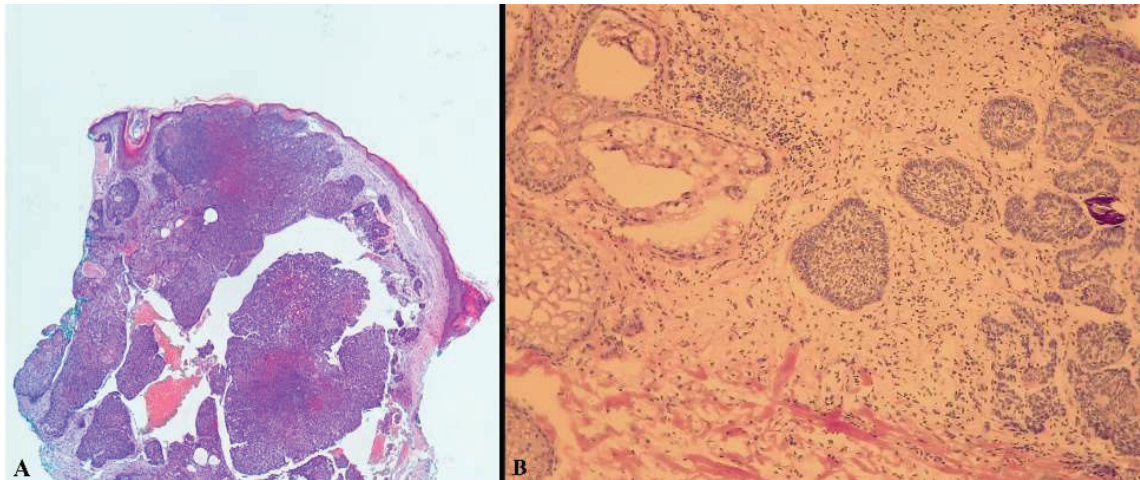
que tumores não agressivos sejam frequentemente tratados com a técnica. Reflexo disso é a quantidade de CBCs agressivos (na biópsia pré-operatória) na revisão de Singh (24,5%) quando comparada ao presente estudo (62%) (SINGH *et al.*, 2017). Isso interfere diretamente na chance de ocorrer “*upstaging*” uma vez que uma maior quantidade de tumores agressivos já na biópsia pré-operatória reduz a chance de haver progressão para tumores agressivos na CMM.

FIGURA 20 - “UPSTAGING” A. BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA DEMONSTRANDO CBC NODULAR B. CMM DEMONSTRANDO CBC SUPERFICIAL E INFILTRATIVO. C. MARGEM PROFUNDA DEMONSTRANDO CBC INFILTRATIVO



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 21 - “UPSTAGING” A. BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA DEMONSTRANDO CBC NODULAR B. CMM DEMONSTRANDO CBC MICRONODULAR NA MARGEM PROFUNDA DO PRIMEIRO ESTÁGIO



FONTE: O autor (2018).

A elevada discrepância no estudo de Stiegel *et al* (36%) pode em parte ser explicada pela metodologia utilizada pelos autores. CBCs superficiais que demonstraram componente nodular na CMM também foram incluídos como “*upstaging*” (SINGH *et al.*, 2017). Nos demais estudos, essa alteração não foi considerada já que CBC superficial e CBC nodular foram considerados não agressivos.

O método de biópsia pode também ter influenciado nos resultados. No estudo de Stiegel, foram incluídos casos em que a biópsia pré-operatória foi feita com *punch* ou com *shaving*. A biópsia por *shaving*, pelo fato de ser superficial, pode falhar em identificar subtipos de CBC localizados mais profundamente na derme. No caso do estudo de Stiegel, dentre os tumores que se tornaram mais agressivos, 84% deles foram submetidos a biópsias com *shaving* e 14% a *punch* (restante não foi informado) (STIEGEL *et al.*, 2018). Entretanto, essa hipótese é controversa já que Russel demonstrou que a acurácia de ambos métodos de biópsia (*shaving* e *punch*) na determinação do subtipo do CBC foi praticamente equivalente (RUSSEL, CARRINGTON e SMOLLER, 1999). Importante ressaltar que a classificação histopatológica utilizada na ocasião foi simplificada, e dividiu os CBCs apenas em superficial, nodular e infiltrativo apenas. Anos depois, Haws demonstrou discreta superioridade da biópsia pré-operatória com *punch* em relação à *shaving* na correta detecção dos subtipos de CBC (89% x 81%) (HAWS *et al.*, 2012).

Em relação aos estudos que compararam biópsia pré-operatória com CCMA, o índice de “*upstaging*” foi menor e variou de 7 a 26% (HAWS *et al.*, 2012; ROOZEBOOM *et al.*, 2013; WOLBERINK *et al.*, 2013; MOSTERD *et al.*, 2011; KAMYAB-HESARI *et al.*, 2014; WELSCH *et al.*, 2012). A adoção de diferentes critérios entre os estudos para determinar concordância da biópsia pré-operatória com CMM ou CCMA influenciou nessa discrepância. O menor índice de “*upstaging*”, quando comparado a estudos realizados com CMM, pode em parte ser justificado pelo fato de que na CMM mais tecido é avaliado do que na CCMA, havendo maior chance de discordância de agressividade também.

Na presente amostra, em 61% dos casos que tiveram “*upstaging*”, a biópsia pré-operatória demonstrou CBC nodular, mas falhou em detectar o subtipo agressivo do tumor (infiltrativo ou micronodular), dado próximo ao reportado por Kamyab *et al.* (63%) (2014). Entre os CBCs inicialmente classificados como nodulares na biópsia pré-operatória, 42% (8/19) demonstraram subtipo agressivo na CMM, dado superior ao relatado por Wolberink *et al.* (17%) (2013).

No presente estudo, a agressividade observada na biópsia pré-operatória conseguiu prever melhor o número de estágios na CMM do que a agressividade observada na própria CMM. Tal dado não havia sido avaliado em estudos semelhantes prévios. Quando foram considerados apenas os achados histopatológicos da biópsia pré-operatória, os tumores não agressivos tiveram uma média de 1.26 estágios na CMM e os agressivos média de 1.73 estágios ($p = 0.025$). Quando foram considerados apenas os achados histopatológicos da CMM, a média de estágios na CMM foi de 1.48 estágios para tumores não agressivos e 1.59 para os agressivos ($p = 0.81$). Em análise subsequente, quando considerada a agressividade (não agressivo X agressivo) baseada apenas no subtipo predominante observado na CMM, também não houve relação com número de estágios (1,56 para não agressivo e 1,54 para agressivo, $p = 0.9$).

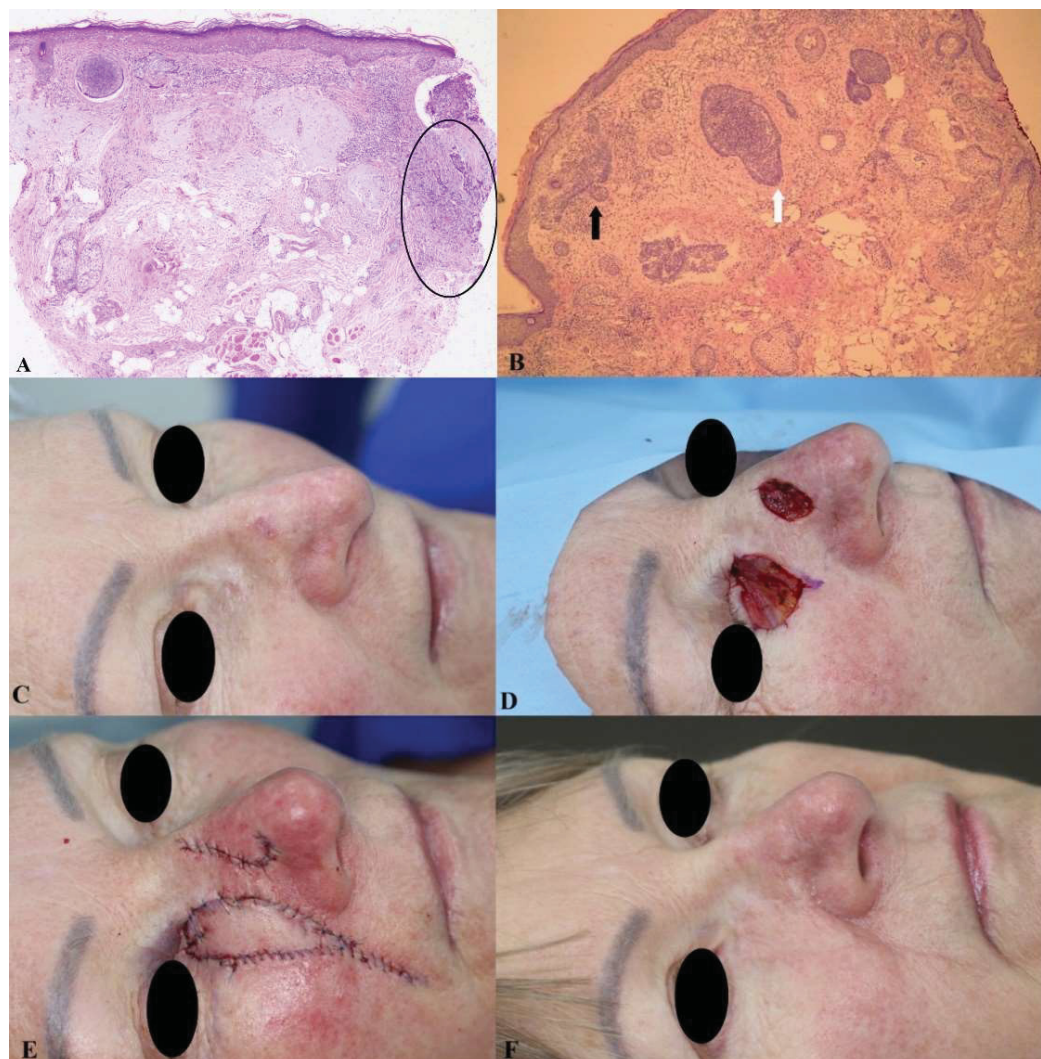
Diferencial do presente estudo é que as lâminas foram avaliadas de maneira cega pelo cirurgião de Mohs e pelo dermatopatologista. Na maioria de outros estudos, os dados foram coletados de base de dados ou a avaliação não foi cega (ROOZEBOOM *et al.*, 2013; STIEGEL *et al.*, 2018). O avaliador não cego, ao avaliar as lâminas da CCMA ou da CMM, pode ter sido influenciado pelo resultado da biópsia inicial.

Tradicionalmente, o cirurgião de Mohs avalia as lâminas histológicas por conta própria durante o procedimento (TOLKACHJOV *et al.*, 2017). Para isso, passa por intenso treinamento em dermatopatologia de tumores cutâneos. Nos Estados Unidos, por exemplo, realizam cerca de 1.500 casos de CMM durante a especialização em um ano (SAEDI *et al.*, 2018). Estudos realizados em diferentes países demonstraram grau de concordância de 99% entre cirurgião de Mohs e dermatopatologista na avaliação de margens livres (TAN *et al.*, 2011; SEMKOVA *et al.*, 2013; KESTY *et al.*, 2017; CHIA *et al.*, 2018). No presente estudo, a concordância da agressividade dos CBCs foi avaliada na biópsia pré-operatória, com escore kappa de 0,610 demonstrando concordância substancial entre o cirurgião de Mohs e a dermatopatologista. No presente estudo, o extremo rigor na classificação dos subtipos do CBC pelo cirurgião de Mohs pode ter influenciado no índice kappa já que qualquer foco tumoral de subtipo histopatológico distinto foi levado em consideração enquanto que a dermatopatologista considerava subtipo adicional quando visualizava focos tumorais maiores. Outra diferença na classificação foi que a dermatopatologista apenas classificou como infiltrativos os tumores compostos de pequenos blocos basaloides irregulares e com estroma desmopásico. Já o cirurgião de Mohs, utilizou classificação mais comumente utilizada pelos cirurgiões de Mohs, em que a morfologia do bloco (irregular no caso) foi o suficiente para chamar o tumor de infiltrativo, mesmo em casos sem desmoplasia evidente. A classificação utilizada pela dermatopatologista ao avaliar a biópsia pré-operatória foi mais fidedigna em prever o número de estágios posteriormente na CMM. Correlacionando agressividade visualizada na biópsia pré-operatória com número de estágios, foi identificada uma média de estágios de 1,3 para os CBCs não agressivos e 1,9 para os agressivos ($p = 0,002$). Na classificação do cirurgião de Mohs, a média de estágio para CBCs não agressivos foi de 1.26 estágios na CMM e 1.73 estágios para os agressivos ($p = 0.025$). Essa variação na classificação dos subtipos já foi avaliada em outros estudos, conforme reportado por Genders *et al.* (2016), em que dois dermatopatologistas avaliaram as lâminas de CMM, com índice de kappa de 0.7 (concordância substancial), semelhante ao presente estudo.

Outro dado avaliado foi o “*downstaging*”, em que a biópsia pré-operatória evidenciou subtipo agressivo que não foi visualizado na CMM (FIGURA 23). Ocorreu em 8% ($n = 6$) dos casos. Em estudo de Genders foi 40% e Stiegel 17% (STIEGEL *et al.*, 2018; GENDERS *et al.*, 2016). Em 3 casos, o subtipo infiltrativo visualizado na

biópsia pré-operatória (junto com nodular ou superficial) não foi visto na CMM, mas apenas o nodular ou superficial. Cortes histológicos insuficientes de um CBC nodular localizado profundamente ou tangencialmente ao plano de corte podem revelar apenas pequenos “ninhos” tumorais. Estes agregados tumorais pequenos podem ser incorretamente identificáveis como CBC micronodular na biópsia pré-operatória por *punch*. Outra possibilidade é que um subtipo histológico que estava presente no tecido biopsiado tenha sido removido pela biópsia, não aparecendo na excisão definitiva. Portanto, isso representa um falso positivo "potencial" para a biópsia por *punch* (KAMYAB-HESARI *et al.*, 2014).

FIGURA 22 - “DOWSTAGING” DE CBC EM PAREDE NASAL DIREITA. A. BIÓPSIA PRÉ-OPERATÓRIA DEMONSTRANDO CBC MISTO INFILTRATIVO (CIRCULADO) E NODULAR. B. CMM DEMONSTRANDO CBC NODULAR (SETA BRANCA) E SUPERFICIAL (SETA PRETA). C. CBC MAL DELIMITADO EM DORSO NASAL (A PACIENTE TINHA OUTRO CBC EM REGIÃO MALAR). D. FERIDA OPERATÓRIA. E. PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO. F. PÓS-OPERATÓRIO TARDIO



FONTE: O autor (2018).

O mais comum, no entanto, foi manutenção da agressividade na biópsia pré-operatória e na CMM, 76% (n = 60) dos tumores, dado compatível com os demais estudos (STIEGEL *et al.*, 2018; GENDERS *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2017).

A prevalência de CBCs mistos foi de 72% (57/79), maior do que a maioria dos estudos prévios (11 a 54%) (WOLBERINK *et al.*, 2013; KAMYAB-HESARI *et al.*, 2014; KADOUCH *et al.*, 2016), exceto no estudo de Roozeboom que demonstrou 74% de CBCs mistos (ROOZEBOOM *et al.*, 2013). Tal variação é influenciada pelo rigor no qual os avaliadores classificam os tumores, classificações utilizadas (critérios diagnósticos) e amostra removida. Biópsias superficiais podem não amostrar o componente agressivo do tumor na profundidade. Além disso, os patologistas dos diferentes estudos podem ter apenas considerado determinado subtipo se estivesse presente em quantidade significativa de tecido. Kadouch *et al.* (2016) sugeriram em sua revisão sobre o tema que seja desenvolvido um consenso internacional sobre os subtipos de CBC para futuras pesquisas. Uma consideração importante sobre os CBCs mistos é que nem sempre o componente mais agressivo é visualizado na biópsia pré-operatória. No presente estudo, entre os 44 mistos agressivos, o componente mais agressivo não foi detectado na biópsia pré-operatória em 27% (12/44) dos casos.

As limitações do presente estudo incluem sua natureza retrospectiva, o fato de as biópsias terem sido realizadas por diferentes médicos, o que influencia na escolha do local da biópsia. A natureza retrospectiva, entretanto, é minimizada já que os dados são inseridos de maneira prospectiva na base de dados do autor. Outra limitação é que as lâminas da CMM foram avaliadas apenas pelo cirurgião de Mohs. Por último, conforme já mencionado, os blocos não foram cortados por inteiro na CMM, já que isso não é rotina na técnica. Isso reduz a quantidade de tecido que é visualizado. De qualquer forma, a avaliação do “*debulking*” e das margens periféricas permite avaliação de maior quantidade de tecido do que na avaliação da CCMA.

7 CONCLUSÕES

Esse estudo demonstrou que a concordância dos subtipos histopatológicos dos CBCs visualizados na biópsia pré-operatória e na CMM é baixa. Em relação à alteração de agressividade, no entanto, a biópsia pré-operatória teve boa acurácia (83%) em detectar subtipos histopatológicos agressivos. Sabendo que o tratamento do CBC é baseado no subtipo mais agressivo observado na biópsia pré-operatória, a chance de subtratamento está presente em um a cada seis casos de CBC.

Variáveis como localização, tamanho e tumores recorrentes não tiveram correlação com a alteração da agressividade observada entre biópsia pré-operatória e CMM.

Os dermatologistas devem estar cientes da limitação da biópsia pré-operatória no diagnóstico de subtipos agressivos de CBC.

REFERÊNCIAS

ABOUT CANCER. **Skin cancer**. Disponível em http://www.aboutcancer.com/skin_nccn_area_H.gif. Acesso em 15 out. 2018.

ALTAMURA, D. *et al.* Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2010;62(1):67-75.

ARITS, A.H. *et al.* Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology** 2011;25(5):565-9.

ASGARI, M.M. *et al.* Patient satisfaction after treatment of nonmelanoma skin cancer. **Dermatologic Surgery**, 2009;35(7):1041-9.

AVRIL, M.F. *et al.* Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. **Br J Cancer**. 1997;76(1):100-6.

BARLOW, J.O. *et al.* Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2006;54(6):1039-45.

BARTOS, V. *et al.* Recurrent basal cell carcinoma: a clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions. **Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.**, 2011;20(2):67-75.

BASSET-SEGUIN, N. *et al.* Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. **European Journal of Dermatology**, 2008;18(5):547-53.

BASTIAENS, M.T. *et al.* Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. **Journal of Investigative Dermatology.**, 1998;110(6):880-4.

BATH-HEXTALL, F. *et al.* Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. **BMJ**, 2004;329(7468):705.

_____. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. **Cochrane Database Syst Rev**. 2007(1):CD003412.

_____. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. **Lancet Oncol.**, 2014;15(1):96-105.

BETTI, R. *et al.* Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference? **Dermatologic Surgery**, 2009;35(2):201-6.

_____. Margin involvement and clinical pattern of basal cell carcinoma with mixed histology. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2012;26(4):483-7.

BICHAKJIAN, C.K. *et al.* Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **J Natl Compr Canc Netw.** 2016;14(5):574-97.

BIRCH-JOHANSEN, F. *et al.* Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. **Int J Cancer.** 2010;127(9):2190-8.

BLIXT, E.; NELSEN, D.; STRATMAN, E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. **Dermatologic Surgery,** 2013;39(5):719-25.

BOGELUND, F.S.; PHILIPSEN, P.A.; GNIADECKI, R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. **Acta Dermato-Venereologica,** 2007;87(4):330-4.

BURDON-JONES, D.; THOMAS, P.; BAKER, R. Quality of life issues in nonmetastatic skin cancer. **British Journal of Dermatology,** 2010;162(1):147-51.

CHEN, P.; SMITH, H.; VINCIULLO, C. Bupivacaine as an Adjunct to Lidocaine in Mohs Micrographic Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial. **Dermatologic Surgery,** 2018;44(5):607-10.

CHENG, H.M.; GUITERA, P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. **British Journal of Dermatology,** 2015;173(6):1371-80.

CHENG, H.M. *et al.* Accuracy of optical coherence tomography for the diagnosis of superficial basal cell carcinoma: a prospective, consecutive, cohort study of 168 cases. **British Journal of Dermatology,** 2016;175(6):1290-300.

CHIA, J.C. *et al.* Mohs Micrographic Surgery Dermatopathology Concordance in Canada: A Single-Institution Experience. **J Cutan Med Surg.,** 2018

CHRISTENSON, L.J. *et al.* Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. **JAMA.** 2005;294(6):681-90.

CIGNA, E. *et al.* Basal cell carcinoma: 10 years of experience. **J Skin Cancer,** 2011;2011:476362.

CODAZZI, D. *et al.* Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management. **J Plast Surg Hand Surg.,** 2014;48(1):38-43.

COHEN, P.R.; SCULZE, K.E.; NELSON, B.R. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. **Dermatologic Surgery,** 2006;32(4):542-51.

CONNOLLY, S.M.; AD HOC TASK FORCE; *et al.* AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American

Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2012;67(4):531-50.

CROWSON, A.N. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. **Modern Pathology**, 2006;19; Suppl 2:S127-47.

CUEVAS, P.; ARRAZOLA, J.M. Treatment of basal cell carcinoma with dobesilate. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2005;53(3):526-7.

DIXON, A.Y.; LEE, S.H.; MCGREGOR, D.H. Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. **Am J Dermatopathology**, 1989;11(3):222-32.

DUBIN, N.; KOPF, A.W. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. **Archives of Dermatological Research**, 1983;119(5):373-7.

DUNN, M.; MORGAN, M.B.; BEER, T.W. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. **Dermatol Surg.**, 2009;35(2):214-21.

DUVIC, M. *et al.* Tazarotene-induced gene 3 is suppressed in basal cell carcinomas and reversed in vivo by tazarotene application. **Journal of Investigative Dermatology.**, 2003;121(4):902-9.

EK, E.W. *et al.* Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? **ANZ J Surg.**, 2005;75(6):415-20.

ERMERTCAN, A.T. *et al.* Sensitivity, predictive values, pretest-posttest probabilities, and likelihood ratios of presurgery clinical diagnosis of nonmelanoma skin cancers. **Cutan Ocul Toxicol.**, 2011;30(1):50-4.

ESSERS, B.A. *et al.* Determinants of satisfaction with the health state of the facial skin in patients undergoing surgery for facial basal cell carcinoma. **Patient Educ Couns.**, 2006;60(2):179-86.

FLOHIL, S.C. *et al.* Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. **Acta Dermato-Venereologica**, 2011-a;91(1):24-30.

_____. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. **British Journal of Dermatology**, 2011-b;165(4):874-81.

_____. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, 2013;49(10):2365-75.

_____. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2017;31(8):1285-8.

GALLAGHER, R.P. *et al.* Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. **Archives of dermatological research**, 1995;131(2):157-63.

GEISSE, J.K. *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2002;47(3):390-8.

_____. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2004;50(5):722-33.

GENDERS, R.E. *et al.* Does biopsy accurately assess basal cell carcinoma (BCC) subtype? **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2016;74(4):758-60.

GOLLNICK, H. *et al.* Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. **European Journal of Dermatology**, 2008;18(6):677-82.

GOOD, L.M.; MILLER, M.D.; HIGH, W.A. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2011;64(2):413-22.

GULLETH, Y. *et al.* What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. **Plast Reconstr Surg.**, 2010;126(4):1222-31.

GUO, H.R. *et al.* Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). **Cancer Causes Control**. 2001;12(10):909-16.

HALL, V.L. *et al.* Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. **Clin Radiol**. 1986;37(1):33-4.

HAR-SHAI, Y. *et al.* Intralesional cryosurgery for the treatment of basal cell carcinoma of the lower extremities in elderly subjects: a feasibility study. **International Journal of Dermatology**, 2016;55(3):342-50.

HAWS, A.L. *et al.* Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2012;66(1):106-11.

HEAL C.F. *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of skin lesions. **British Journal of Dermatology**, 2008;159(3):661-8.

HENDRIX, J.D., Jr.; PARLETTE, H.L. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. **Archives of Dermatological Research**, 1996;132(3):295-8.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

IZIKSON, L.; SEYLER, M.; ZEITOUNI, N.C. Prevalence of underdiagnosed aggressive non-melanoma skin cancers treated with Mohs micrographic surgery: analysis of 513 cases. **Dermatologic Surgery**, 2010;36(11):1769-72.

JANSEN, M.H.E. *et al.* Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-

Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. **Journal of Investigative Dermatology**. 2018;138(3):527-33.

JEMEC, G.B.; HOLM, E.A. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. **Transplantation**. 2003;75(3):253-7.

JULIAN, C.; BOWERS, P.W.; PRITCHARD, C. A comparative study of the effects of disposable and Volkmann spoon curettes in the treatment of basal cell carcinoma. **British Journal of Dermatology**, 2009;161(6):1407-9.

KADOUCH, J.D. *et al.* Is a punch biopsy reliable in subtyping basal cell carcinoma? A systematic review. **British Journal of Dermatology**, 2016;175(2):401-3.

KAMYAB-HESARI, K. *et al.* Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2014;28(2):250-3.

KANITAKIS, J. *et al.* Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. **Archives of Dermatological Research**, 2003;139(9):1133-7.

KESTY, K. *et al.* Mohs micrographic surgery and dermatopathology concordance; An analysis of 1421 Mohs cases over 17 years. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2017.

KIISKI, V. *et al.* Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. **Archives of Dermatological Research**, 2010;146(8):848-55.

KIMYAI-ASADI, A.; GOLDBERG, L.H.; JIH, M.H. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. **Journal of the American Academy of Dermatology** 2005;53(3):469-74.

KLOSTERMANN, G.F. Effects of 5-fluorouracil (5-FU) ointment on normal and diseased skin. Histological findings and deep action. **Dermatologica**, 1970;140:Suppl 1:47-54.

KUFLIK, E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. **Dermatologic Surgery**, 2004;30(2 Pt 2):297-300.

KUIJPERS, D.I. *et al.* Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. **Dermatologic Surgery**, 2007;33(5):579-87.

LALLAS, A. *et al.* Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. **Expert Rev Anticancer Ther.**, 2013;13(5):541-58.

_____. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. **Dermatol Pract Concept.**, 2014;4(3):11-24.

LANOUE, J.; GOLDENBERG, G. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. **J Clin Aesthet Dermatol.**, 2016;9(5):26-36.

LEAR, J.T. *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. **Journal of the Royal Society of Medicine**, 1997;90(7):371-4.

LEE, E.H. *et al.* A systematic review of patient-reported outcome instruments of nonmelanoma skin cancer in the dermatologic population. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2013;69(2):e59-67.

LEIBOVITCH, I. *et al.* Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2005-a;53(3):445-51.

LEIBOVITCH, I. *et al.* Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2005-b;53(3):458-63.

LICHTER, M.D. *et al.* Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. **Archives of Dermatological Research**, 2000;136(8):1007-11.

LONGO, C. *et al.* Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2014;71(4):716-24 e1.

LOTT, D.G. *et al.* Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. **Transplantation**, 2010;90(6):683-7.

MALLON, E.; DAWBER, R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. **Dermatologic Surgery**, 1996;22(10):854-8.

MARCIL I.; STERN, R.S. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. **Archives of Dermatological Research**, 2000;136(12):1524-30.

MAYO CLINIC. **Skin biopsy**. 2013. Disponível em https://www.mayoclinic.org/-/media/kcms/gbs/patient-consumer/images/2013/11/15/17/35/ca00083_-ds00439_-my00169_im03539_c7_punchbiopsy_jpg.jpg. Acesso em 15 out. 2018.

MENZIES, S.W. *et al.* Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. **Archives of Dermatological Research**, 2000;136(8):1012-6.

MICALI, G. *etal.* Topical pharmacotherapy for skin cancer: part II. Clinical applications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2014;70(6):979 e1-12; quiz 9912.

MOHS, F.E. Chemosurgery: a method for the microscopically controlled excision of cancer of the skin and lips. **Geriatrics**, 1959;14(2):78-88.

_____. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancer: history and development. **Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg.**, 1986;5:381-408.

MOHS, F.E.; JONES, D.L.; BLOOM, R.F. Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma. **Archives of Dermatological Research**, 1978;114(7):1021-2.

MOSTERD, K. *et al.* Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. **Lancet Oncol.**, 2008;9(12):1149-56.

_____. Histology-based treatment of basal cell carcinoma. **Acta Dermato-Venereologica**. 2009;89(5):454-8.

_____. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2011;64(2):323-7.

NIAZI, Z.B.; LAMBERTY, B.G. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. **Br J Plast Surg**. 1993;46(2):156-7.

NIJSTEN, T.E.; STERN, R.S. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. **Journal of Investigative Dermatology**. 2003;121(2):252-8.

NWANESHIUDU, A. *et al.* Introduction to confocal microscopy. **Journal of Investigative Dermatology**. 2012;132(12):e3.

PADHYA, T.A. *et al.* Perineural extension to the skull base from early cutaneous malignancies of the midface. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, 2007;137(5):742-6.

PAN, Y. *et al.* Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2008;59(2):268-74.

PERIS, K. *et al.* Dermoscopic monitoring of tazarotene treatment of superficial basal cell carcinoma. **Dermatologic Surgery**, 2005;31(2):217-20.

PERIS, K.; FARGNOLI, M.C.; CHIMENTI, S. Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treat basal-cell carcinoma. **New England Journal of Medicine**, 1999;341(23):1767-8.

PICKETT, H. Shave and punch biopsy for skin lesions. **Am Fam Physician**. 2011;84(9):995-1002.

PUNJABI, S. *et al.* Solasodine glycoalkaloids: a novel topical therapy for basal cell carcinoma. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study. **Int J Dermatol.**, 2008;47(1):78-82.

QUIRK, C. *et al.* Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. **Cutis**, 2010;85(6):318-24.

RAASCH, B.A.; BUETTNER, P.G.; GARBE, C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. **British Journal of Dermatology**, 2006;155(2):401-7.

RAJADHYAKSHA, M. *et al.* In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. **Journal of Investigative Dermatology.**, 1995;104(6):946-52.

RATNER, D. *et al.* Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. **Cancer**, 2000;88(7):1605-13.

REYMANN, F. Treatment of basal cell carcinoma of the skin with 5-fluorouracil ointment. A 10-year follow-up study. **Dermatologica**. 1979;158(5):368-72.

RHEE, J.S. *et al.* Quality of life assessment in nonmelanoma cervicofacial skin cancer. **Laryngoscope**, 2003;113(2):215-20.

RHEE, J.S. *et al.* Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients. **Laryngoscope**, 2005;115(7):1178-85.

RHODES, L.E. *et al.* Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. **Archives of Dermatological Research**, 2007;143(9):1131-6.

RIGEL, D.S.; ROBINS, P.; FRIEDMAN, R.J. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1981;7(10):807-10.

RIPPEY, J.J. Why classify basal cell carcinomas? **Histopathology**. 1998;32(5):393-8.

RODRIGUEZ-VIGIL, T.; VAZQUEZ-LOPEZ, F.; PEREZ-OLIVA, N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2007;56(1):91-5.

ROEWERT-HUBER, J. *et al.* Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. **British Journal of Dermatology** 2007;157 Suppl 2:47-51.

ROGERS, HW *et al.* Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. **JAMA Dermatology**, 2015;151(10):1081-6.

ROOZEBOOM, M.H. *et al.* Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. **British Journal of Dermatology**, 2012;167(4):733-56.

_____. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2013;27(7):894-8.

ROWE, D.E.; CARROLL, R.J.; DAY C.L., Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1989-a;15(3):315-28.

ROWE, D.E.; CARROLL, R.J.; DAY C.L., Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1989-b;15(4):424-31.

RUSSELL, E.B.; CARRINGTON, P.R.; SMOLLER, B.R. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 1999;41(1):69-71.

SAEDI, N. *et al.* Why Do a Fellowship in Advanced Dermatologic Surgery? **Dermatologic Surgery**, 2018;44(6):899-902.

SAHL, W.J. Basal cell carcinoma: influence of tumor size on mortality and morbidity. **International Journal of Dermatology**, 1995;34(5):319-21.

SALASCHE, S.J.; AMONETTE, R.A. Morpheaform basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1981;7(5):387-94.

SCHULZE, H.J. *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. **British Journal of Dermatology**, 2005;152(5):939-47.

SCRIVENER, Y.; GROSSHANS, E.; CRIBIER, B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. **British Journal of Dermatology**, 2002;147(1):41-7.

SEKULIC, A. *et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. **New England Journal of Medicine**, 2012;366(23):2171-9.

SEMKOVA, K. *et al.* Mohs micrographic surgery concordance between Mohs surgeons and dermatopathologists. **Dermatologic Surgery**, 2013;39(11):1648-52.

SEXTON, M.; JONES, D.B.; MALONEY, M.E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 1990;23(6 Pt 1):1118-26.

SILLER, G. *et al.* PEP005 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. **The Australasian Journal of Dermatology**, 2010;51(2):99-105.

SILVERMAN, M.K. *et al.* Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1991;17(9):720-6.

_____. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1992;18(6):471-6.

SINGH, B. *et al.* Detection of High-Risk Histologic Features and Tumor Upstaging of Nonmelanoma Skin Cancers on Debulk Analysis: A Quantitative Systematic Review. **Dermatologic Surgery**, 2017;43(8):1003-11.

SMEETS, N.W. *et al.* Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. **British Journal of Dermatology**, 2004;151(1):141-7.

STIEGEL, E. *et al.* Correlation Between Original Biopsy Pathology and Mohs Intraoperative Pathology. **Dermatologic Surgery**, 2018;44(2):193-7.

SUKAL, S.A. *et al.* What lies beneath? A lesson for the clinician. Intraoperative frozen section appearance of persistent basal cell carcinoma after apparent cure with imiquimod 5% cream. **Dermatologic Surgery**. 2009;35(11):1831-4.

SUN, M.T. *et al.* Accuracy of Biopsy in Subtyping Periocular Basal Cell Carcinoma. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg.**, 2015;31(6):449-51.

TAN, E. *et al.* Mohs surgery histopathology concordance in Australia. **The Australasian Journal of Dermatology**, 2011;52(4):245-7.

TARSTEDT, M. *et al.* Aminolevulinic acid and methyl aminolevulinate equally effective in topical photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2016;30(3):420-3.

TEHRANI, H. *et al.* Does the dual use of toluidine blue and hematoxylin and eosin staining improve basal cell carcinoma detection by Mohs surgery trainees? **Dermatologic Surgery**, 2013;39(7):995-1000.

TELFER, N.R. *et al.* Guidelines for the management of basal cell carcinoma. **British Journal of Dermatology**, 2008;159(1):35-48.

THISSEN, M.R.; NEUMANN, M.H.; SCHOUTEN, L.J. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. **Archives of Dermatological Research**, 1999;135(10):1177-83.

THISSEN, M.R. *et al.* Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. **Dermatologic Surgery**, 2000;26(8):759-64.

TILLMAN, E.; PAREKH, P.K.; GRIMWOOD JR, R.E. Locally destructive metastatic basal cell carcinoma. **Cutis**, 2019;103(1):E23-E5.

TOLKACHJOV, S.N. *et al.* Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist. **Mayo Clin Proc.**, 2017;92(8):1261-71.

TROMOVITCH, T.A.; STEGMAN, S.J. Microscopie-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique. **Cancer**, 1978;41(2):653-8.

UNIVERSITY OF DUNDEE. Mohs micrographic surgery conventional excision. 2016. Disponível em <https://www.flickr.com/photos/dundeetilt/31088117871>. Acesso em 10 out. 2018.

ULRICH, M. *et al.* The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. **British Journal of Dermatology**, 2015;173(2):428-35.

VAN KESTER, M.S.; GOEMAN, J.J.; GENDERS, R.E. Tissue-sparing properties of Mohs micrographic surgery for infiltrative basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019;80(6):1700-3.

VAN LOO, E. *et al.* Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. **Eur J Cancer.**, 2014;50(17):3011-20.

WADE, T.R.; ACKERMAN, A.B. The many faces of basal-cell carcinoma. **The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, 1978;4(1):23-8.

WANG, H. *et al.* Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, 2015;31(1):44-53.

WANG, I. *et al.* Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. **British Journal of Dermatology**, 2001;144(4):832-40.

WELSCH, M.J. *et al.* Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2012;67(1):47-53.

WILLIAMS, H.C. *et al.* Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. **Journal of Investigative Dermatology**, 2017;137(3):614-9.

WINCHESTER, D.S. *et al.* Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2014;71(5):919-25.

WOLBERINK, E.A. *et al.* High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Venereol. 2013;27(8):985-9.

WOLF, D.J.; ZITELLI, J.A. Surgical margins for basal cell carcinoma. **Archives of Dermatological Research**, 1987;123(3):340-4.

WORK, G. *et al.* Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2018;78(3):540-59.

ZALAUDEK, I. *et al.* Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. **British Journal of Dermatology**, 2006;154(3):431-7.